В.П. Эфроимсон

Введение в медицинскую генетику

D

24
19

Дорогому Сереже Мухину
в день ангела от
К Малиновского
19 24/IX 64

Вв
в М
ГЕ

ГОСУД
МЕДИ
МОСК

В. П. Эфроимсон

ВВЕДЕНИЕ В МЕДИЦИНСКУЮ ГЕНЕТИКУ

Печатается по рекомендации
и одобрению РИСО АМН СССР

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МОСКВА — 1964

АННОТАЦИЯ

В книге кратко изложены основное содержание и достижения современной медицинской генетики. Особое внимание уделено биохимии наследственности, молекулярным и хромосомным болезням человека, а также генетике иммунитета.

Книга предназначена для врачей, биологов и научных работников соответствующих профилей, а также может быть использована в качестве пособия студентами медицинских институтов и биологических факультетов университетов для ознакомления с наследственной патологией человека.

Список опечаток к книге В. П. Эфроимсона „Введение в медицинскую генетику“

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
IX	7 снизу	$FeCl_2$	$FeCl_3$
7	8 снизу 4 верт.	Aa Bв	Aa BB
7	7 снизу 2 верт.	Aa Bв	AA Bв
7	6 снизу 5 верт.	aa BB	aa Bв
7	5 снизу 3 верт.	Ba вв	Aa Bв
15	3 сверху	представителей	представлений
25	13 снизу	ав	аВ
36	14—15	эритроцитах клеток печени	эритроцитах, клетках печени
44	16 сверху	и	из
62	12 сверху	сред	среди
123	7 сверху	эпиройя	эпилойя
133	11 сверху	11,21%	11—21%
142	12 сверху	$1\times10_{-4}$	1×10^{-4}
154	1 снизу	$2{,}5\times10^7$	$2{,}5\times10^{-7}$
158	21 сверху	за	из
185	7 сверху	С	с
204	7 снизу	антигеном А	антигеном В
204	2 снизу	антигеном β	антигеном В
212	22 сверху	C^{51}	Cr^{51}
228	8 снизу	0,33—0,37%, у эскимосов составляет 0,77%	0,33—0,37, у эскимосов составляет 0,77
260	15 сверху	эмоции	элюции
263	9 сверху	-глобулину	γ-глобулину
270	2 снизу	ДНК	РНК
285	Рис. 34		В нижнем ряду хромосом справа должно находиться изображение Y-хромосомы
310	6 снизу	46 и 49	46 и 69
340	16 снизу	tuphimurium	typhimurium
363	Рис. 54		Линия обмена идет от тиреоглобулина к йодиду щитовидной железы
395	17 снизу	Гамма-глобулинемия	Агаммаглобулинемия
429	2 снизу	переброзидов	цереброзидов
436	20 снизу	XXV	XXY
441	11 сверху	Гиппель, Линдау	Гиппель-Линдау
446	2 и 4 снизу	C^{64}	Cu^{64}

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие III

Глава 1. **История развития и основные положения современной генетики** 3

1. Закон расщепления Менделя (1 : 1) — один из фундаментальных законов наследственности 3
2. Закон независимого расщепления различных пар наследственных задатков 6
3. Повторное открытие законов Менделя 10
4. Установление роли хромосом как носителей генов . 19
5. Раскрытие хромосомного механизма определения пола и линейности расположения генов 21
6. Открытие радиационного и химического мутагенеза . 27
7. Зарождение биохимической генетики 31
8. Проникновение в тонкую структуру гена и проблема кода 43
9. Успехи медицинской генетики 49
   - а) Общая генетика человека 49
   - б) Хромосомные болезни, ДНК и канцерогенез . . 54
   - в) Генетика и механизмы образования антителоподобных молекул 58
   - г) Генетические механизмы лучевой болезни . . 61
10. Эволюционная генетика 65
11. Генетика и селекция 69
12. Некоторые итоги и перспективы 74

Литература 75

Глава 2. **Развитие генетики человека; основные методы исследования** 79

Литература 91

Глава 3. **Роль наследственных факторов в определении индивидуальных особенностей по данным исследования близнецов** : 94

Литература 118

Глава 4. **Теория популяций (мутабильность; строение популяций и изолятов; роль браков между родственниками; радиационно-генетическая опасность)** . . 120

1. Мутабильность 120
2. Распространение мутаций среди населения . . . 125

3. Принцип равновесия мутационного процесса и отбора 131
4. Изоляты и родственные браки 132
5. Расщепление в изолятах 142
6. Распространенность и частота вредных наследственных факторов 146
7. Радиационно-генетические повреждения 152
  1. Радиационный мутагенез у человека 152
  2. Уточнение размеров радиационно-генетических повреждений при помощи учета хромосомных аберраций 156
    а) Доминантные летальные мутации, действующие на эмбриональной стадии 157
    б) Рецессивные заболевания и дефекты 158
    в) Доминантно-наследующиеся аномалии и болезни 160
    г) Врожденные уродства в целом 161
    д) Хромосомные болезни 161
    е) Химический мутагенез 163
  Литература 164

Глава 5. **Балансированный наследственный полиморфизм** 168
1. Аномальные гемоглобины 168
  а) Геногеография аномальных гемоглобинов 169
  б) Малярийная гипотеза 172
  в) Геногеография гемоглобинов С—Р и талассемии 176
  г) Биохимия гемоглобинового иммунитета 183
  д) Взаимодействие паразита с его субстратом 187
2. Общая теория мутационного иммунитета 191
3. Балансируемый устойчивостью к малярии наследственный полиморфизм по сцепленному с полом доминантному гену инактивности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов 196
  Литература 199

Глава 6. **Наследственный полиморфизм по генам групп крови, генетика групп крови и белков сыворотки** 203
1. Генетика и геногеография групп крови 203
2. Группы крови и болезни 218
3. Гипотезы, объясняющие наследственный полиморфизм 222
4. Генетика белков плазмы 226
  Литература 229

Глава 7. **Генетика устойчивости к болезням и генетика иммунитета** 232
1. Отбор на устойчивость к болезням у человека 232
2. Генетика устойчивости к инфекциям у животных 233
3. Некоторые механизмы устойчивости 239
4. Генетика устойчивости к болезням у человека 244
5. Механизмы устойчивости и иммунитета 245
6. Генетика и механизм образования молекулы с антителоподобными свойствами 251
  Литература 274

Глава 8. **Хромосомный комплекс и хромосомные болезни человека** 279
1. Хромосомный комплекс человека 279

2. Раскрытие хромосомной этиологии синдромов Клайнфельтера, Шерешевского—Тернера и трисомии-X . . 284
3. Раскрытие хромосомной этиологии болезни Дауна . 296
4. Обнаружение трисомий по другим аутосомам . . 301
5. Открытие транслокационных заболеваний . . . 304
6. Общее значение хромосомных аберраций . . . 310
7. Хромосомный, генный и гормональный механизм определения пола 318
    1. Роль половых хромосом 318
        а) X-хромосомы 318
        б) Y-хромосомы 318
    2) Гинандроморфы. Мозаики по комплексу половых хромосом 319
    3. Интерсексуальность и генное переопределение пола 321
        а) Адреногенитальный синдром 323
        б) Тестикулярная феминизация 323
    4. Основные принципы лечения последствий аномального определения пола 324
    Литература 326
. . . . 331
Глава 9. **Механизмы действия генов и наследственные болезни обмена** 337
1. Механизмы действия генов и общая характеристика наследственных патологий человека . . . 337
2. Проблема генокопий и фенокопий 352
3. Наследственные болезни обмена у человека . . 355
    А. Болезни углеводного обмена 356
        1. Сахарный диабет 356
        2. Пентозурия 357
        3. Фруктозурия 357
        4. Гликогенозы 358
        5. Галактоземии 360
        6. Гипербилирубинемия 360
    Б. Болезни аминокислотного обмена 361
        1. Наследственный зоб 361
        2. Фенилкетонурия 365
        3. Тирозиноз 366
        4. Алькаптонурия 367
        5. Альбинизм 367
        6. Первичная гипероксалурия и оксалоз . . . 367
        7. Болезнь кленового сиропа 368
    В. Липидозы 368
        1. Эссенциальные семейные липидозы . . . 368
        2. Инфантильная амавротическая идиотия (болезнь Тэй—Сакса), ювенильная амавротическая идиотия (болезнь Шпильмейера—Фогта), болезнь Нимана—Пика и липохондродистрофия (гаргойлизм) . . 369
        3. Болезнь Гоше 371
    Г. Наследственные болезни стероидного обмена . . 372
        1. Адреногенитальный синдром 372
    Д. Наследственные болезни пуринового и пиримидинового обмена 374
        1. Подагра 374
        2. Ксантинурия 376

3. Выделение оротовой кислоты 376
4. Выделение β-аминоизомасляной кислоты с мочой 377

Е. Наследственные болезни обмена металлов . . . 377
1. Гепато-лентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона—Коновалова) 377
2. Гемохроматоз 378
3. Периодический паралич 378
4. Наследственная эпизодическая адинамия . . 379
5. Псевдогипопаратиреоидия 380

Ж. Болезни порфиринового обмена 380
1. Порфирии 380

З. Наследственные болезни крови и кровотворных органов 381
1. Наследственный сфероцитоз 381
2. Наследственная чувствительность к примахину и склонность к фавизму 382
3. Наследственная метгемоглобинемия . . . 383
4. Гемоглобинопатии и талассемия 384
5. Факторы свертывания крови 387

И. Наследственные болезни, вызываемые дефектами функции почечных канальцев 389
1. Семейная гипофосфатемия с рахитом, не излечиваемым обычными дозами витамина D . . 389 II
2. Синдром Фанкони (остеомаляция, почечная гликозурия, аминоацидурия и гиперфосфатурия) . . 390
3. Почечная глюкозурия 391
4. Ацидоз, вызываемый дефектом почечных канальцев 391
5. Несахарный диабет 391
6. Глицинурия 392
7. Цистинурия 393
8. Болезнь Гартнепа 393
9. Цитруллинурия 394

К. Наследственные болезни, связанные с дефектом ферментов и белков плазмы 394
1. Гипофосфатазия 394
2. Наследственные гипопротеинемии и другие аномалии белков плазмы 395
3. Акаталазия 396

4. Некоторые общие проблемы детерминации наследственных аномалий и их терапии 396
1. Некоторые нерешенные вопросы 396
2. Проблема трансплантации 400
3. Проблема моделирования 406
Литература 409

Глава 10. **Медико-генетическая консультация и важнейшие наследственные болезни человека** 412
1. Основные принципы консультации 413
2. Краткое описание и генетическая характеристика некоторых наследственных болезней 424
3. Некоторые рекомендации при тяжелых наследственных болезнях 440

4. Проблема раскрытия гетерозиготного носительства и наследственного предрасположения 444
5. Проблема «наследственного вырождения» и некоторые виды социал-дарвинизма 449
Литература 454

Глава 11. **Генетические механизмы канцерогенеза** . . . 456
1. Фонд прогенных веществ и темпы размножения клетки 456
2. Соматические мутации, отбор клеток и биохимия канцерогенеза 458
3. Механизм вирусного канцерогенеза и его взаимодействие с соматическим мутированием 465
Литература 472

Глава 12. **Генетические механизмы лучевой болезни** . . 474
1. Значение поражений на ядерном и клеточном уровне 474
2. Генетические механизмы лучевого поражения организма 477
3. Генетические механизмы репарации 482
Литература 483

ПРЕДИСЛОВИЕ

За последние годы в нашей стране достигнуты большие успехи в борьбе с различными заболеваниями. Особенно значительны успехи в профилактике инфекционных болезней, которые всегда приносили неисчислимый вред и большие страдания населению.

Многие инфекционные болезни — оспа, чума, холера, возвратный тиф и др. давно ликвидированы, а такие болезни, как дифтерия, брюшной тиф, туляремия, бруцеллез и др., дают низкие показатели заболеваемости. В нашей стране почти нет гиповитаминозов и алиментарных заболеваний. В результате этих успехов существенным образом изменилась общая структура заболеваемости. В настоящее время увеличивается удельный вес наследственных болезней, причина которых связана с дефектами наследственного аппарата организма. Нарушение кода наследственной информации является одной из основных причин столь разнородных болезней, как шизофрения и маниакально-депрессивный психоз, различные анемии южных народов, многочисленные дефекты обмена белков, углеводов, жиров и витаминов, многие типы идиотии, глухонемоты, слепоты и других недостатков зрения, многие синдромы мужского и женского бесплодия, болезни эндокринных желез, гемолитическая желтуха новорожденных, спонтанные аборты, миопатии и т. д. Если к этому добавить, что имеются данные, свидетельствующие о значении наследственности (генетики) в патогенезе злокачественных и сосудисто-сердечных болезней, то становится совершенно очевидным, что изучение наследственных болезней, разработка средств их ранней диагностики, профилактики и терапии имеет исключительно важное значение. К сожалению, наследственность в целом и наследственные болезни человека (медицинская генетика) длительное время изучались недостаточно. Вот почему в Постановлении ЦК КПСС и Совета Министров СССР о мерах по дальнейшему развитию биологии обращено особое внимание на необходимость расширения исследований в этом направлении.

В книге В. П. Эфроимсона «Введение в медицинскую генетику» дается сводка последних исследований по медицинской генетике. Работа содержит большое количество фактического материала, мало известного практическим врачам.

Медицинская генетика всегда развивалась на основе общей генетики, на основе данных хромосомной теории наследственности. В настоящее время медицинская генетика располагает большим количеством методов и открытий, имеющих важное практическое значение для профилактики наследственных болезней человека и их лечения. Приведем несколько примеров, большинство которых подробно излагается в тексте книги.

В изучении наследственных болезней человека очень важное значение имеют работы по цитогенетике человека. Эти исследования, начатые в 30-х годах советскими учеными А. Г. Андресом, М. С. Напашиным и Г. К. Хрущевым (анализ хромосомных комплексов человека и культура лейкоцитов in vitro), в конце 50-х и начале 60-х годов привели к установлению точного числа хромосом в нормальных клетках (23 пары), а затем к открытию роли нарушения этого постоянства числа хромосом в развитии ряда конституциональных и опухолевых болезней человека.

Так, было установлено, что неправильное расхождение хромосом при образовании половых клеток является причиной образования зигот с ненормальными хромосомными комплексами, главным образом с нехваткой или избытком одной из хромосом диплоидного набора человека. Такими аномалиями набора половых хромосом обусловливается большая группа конституциональных аномалий половой системы, а именно синдром Шерешевского — Тернера, синдром Клайнфельтера, трисомии-Х и т. д. (Genetic mechanisms in human disease, 1961).

По итоговым данным массового обследования населения [см. обзор Рафаэля и Шоу (Raphael T., Show M., 1963), а также Висли (Wiesli B., 1962), среди новорожденных мальчиков синдром Клайнфельтера встречается с частотой около 0,18%, синдром трисомии-Х среди новорожденных девочек — с частотой 0,15%, синдром Шерешевского — Тернера — в 0,03%. Для обнаружения этих аномалий очень важное значение имеет метод исследования полового хроматина, окрашивающегося ацетоорсеином. Этот цитогенетический метод анализа мазков слизистых оболочек является чрезвычайно важным дифференциально-диагностическим приемом при конституциональных и эндокринных дефектах половой системы, при истинном и ложном гермафродитизме, инфантильности, интерсексуальности, бесплодии, гипоспадии, при предположительно первичном нарушении реакции тканей на половые гормоны, при подозрении на адреногенитальный синдром и т. д. Цитогенетические исследования привели к выяснению патогенеза этих заболеваний и радикальному пересмотру методов диагностики и лечения их. Существенно, что метод определения полового хроматина позволяет диагностировать заболевания этого рода почти с самого рождения, а следовательно, задолго до того, как разовьются те нарушения, которые наблюдаются в период половой зрелости. Нельзя не подчеркнуть, что метод определения полового хроматина в мазках эпителия полости рта, который позволяет за несколько минут выявить или исключить аномалии половых хромосом, должен найти применение во всех клинических лабораториях, поскольку результаты этого анализа должны в основном определить пути лечения больных.

В группу хромосомных болезней входит ряд других конституциональных аномалий. Наличие лишней маленькой 21-ой хромосомы вызывает развитие болезни Дауна, одной из самых частых форм идиотий, обнаруживаемой примерно у 0,15% новорожденных. Наличие лишней хромосомы из групп 13 — 15 или 17 — 18 вызывает развитие тяжелейших скелетных уродств. Врожденные уродства, вызванные трисомией по крупным хромосомам, встречаются гораздо реже, чем аномалии половых хромосом и 21-й хромосомы [трисомия по хромосоме из группы 13 — 15 примерно у 0,025%, и столь же мала частота трисомии по хромосоме из группы 16 — 18 (Prader A., 1962)]; это объясняется тем, что наличие лишней крупной хромосомы обычно приводит к гибели плода задолго до рождения. Можно полагать, что значительная доля спонтанных абортов вызвана именно хромосомными аномалиями. Важную роль в быстрой диагностике хромосомных аберраций предстоит сыграть дерматоглифическому экспресс-методу: наличие лишней хромосомы, например, хромосомы № 21 (вызывающей болезнь Дауна) и других хромосом, а также нехватки Х-хромосомы (синдром Шерешевского—Тернера) проявляется характерными изменениями пальцевых узоров и линий ладони.

Упомянутые врожденные уродства приводили к ранней гибели детей, а болезнь Дауна вызывает полное бесплодие у мужчин и почти полное у женщин. Что же касается перечисленных дефектов половой системы, то они тоже почти всегда сопровождались бесплодием.

Лишь немногие ученые предполагали, что причиной являются дефекты наследственного аппарата. До самого последнего времени господствовало почти единодушное мнение, что этиология перечисленных заболеваний связана с травмами и инфекциями плода. Хотя последние, как оказалось, действительно обусловливают большую часть врожденных дефектов, врожденные хромосомные болезни вызваны явлениями, происходящими до беременности, в гаметогенезе, реже в первом — втором делении дробления зиготы. Разумеется, гаметогенез не представляет собой процесса, изолированного от условий существования организма; это с очевидностью продемонстрировано данными о значительном повышении частоты образования гамет с аномальным хромосомным комплексом при старении материнского организма, при тяжелых условиях его существования (Klebanow D., 1948) и под действием еще не установленных эндемических или радиационных факторов среды (Collmann E. D., Stoller A., 1962).

Наряду с цитогенетическими аномалиями, летальными для эмбриона, возникающими в ходе гаметогенеза, существенное значение имеют также цитогенетические нарушения, возникающие в раннем онтогенезе и распространяющиеся на клетки — потомки исходной аберрантной клетки. Различные хромосомные аберрации играют также большую роль в развитии ряда злокачественных болезней кровотворения [хронического миелолейкоза, лимфолейкоза (Hungerford D. A., Nowell P. C., 1961, 1962)]. Разнообразные нарушения хромосомного комплекса характерны также и для плотных злокачественных опухолей, в результате чего цитогенетический анализ опухолей и экссудатов приобретает большое диагностическое значение. Существующие в настоящее время методы анализа хромосомного комплекса человека пока еще недостаточно тонки и с их помощью регистрируются только крупные перестройки целых хромосом или значительных частей хромосом. Но, несомненно, следует ожидать, что в ближайшие годы будет раскрыта роль значительно более тонких изменений наследственного вещества клеток сомы в возникновении различных злокачественных опухолей человека.

Достижения в области биохимической генетики человека имеют не меньшее практическое значение, чем открытия в области цитогенетики.

Экспериментальное изучение действия гена на биохимические особенности организма привело к созданию теории генфермент, на основе которой были расшифрованы основные механизмы развития многих наследственных болезней аминокислотного, углеводного, липоидного и минерального обмена, а также ряда других дефектов. Оказалось, что белок, образующийся под управлением информации, содержащейся в мутантном гене, отличается от белка нормального иногда очень мало с точки зрения размера молекулярных изменений, например, лишь одной аминокислотой. Однако эти наследственные изменения белковой молекулы могут изменить ее заряд, ферментативные, реактивные и антигенные свойства: изменение ферментных свойств молекулы может вызвать блокаду определенного этапа обмена. Различие в антигенных свойствах молекул отца и матери может привести к развитию у матери иммунных реакций по отношению к плоду, а затем и к эритробластозу плода и гемолитической болезни новорожденного. В медицину широко вошли представления о молекулярных болезнях.

Для большого числа обменных болезней и, в частности, эндокринопатий было установлено, что в их основе лежит наследственный дефект фермента.

Подробные сведения по этому вопросу имеются в фундаментальном руководстве Stanbury J. B. et al., The metabolic basis of inherited disease (1960), в котором собрано большое число исследований по различным наследственным дефектам обмена у человека и сведены воедино данные более 5000 исследований, проведенных в этой области.

В самые последние годы большую роль в установлении характера биохимического дефекта приобрел метод культуры тканей.

Применение этого метода привело к созданию новых высокоэффективных методов ранней диагностики, профилактики и лечения ряда болезней. В этом отношении чрезвычайно поучителен и перспективен цикл работ, проводимых в настоящее время по профилактике и лечению фенилкетонурии, тяжелой рецессивно-наследующейся форме слабоумия, вызванной, как оказалось, дефектом активности фенилаланингидроксидазы в клетках печени. Этот дефект активности фермента, блокирующий превращение в тирозин фенилаланина, поступающего с пищей в организм, вызывает, с одной стороны, отравление центральной нервной системы побочными продуктами обмена избыточного фенилаланина, а с другой — приводит к появлению в моче оксифенилуксусной кислоты. Последнее обстоятельство позволило разработать массовый метод раннего обследования детей на наличие указанного дефекта путем прикладывания реактивного карандаша («фенистикс») к влажным пеленкам новорожденных. Этот простой метод предварительной диагностики позволил своевременно применить специальную диету детям, у которых выявлен описанный дефект до того, как обычное питание вызвало у них необратимые изменения центральной нервной системы.

Для реакции используется также полоска ватмановской бумаги, обработанная в течение 1 часа 2% раствором серной кислоты, высушенная и обработанная в течение нескольких часов 10% раствором $FeCl_2$. При контакте с мочой больного желтая окраска бумаги через несколько минут сменяется зеленой. Можно также высушить смоченную испытуемой мочой фильтровальную бумагу и послать в лабораторию; пригодность такой бумаги для анализа путем обработки раствором хлорида железа сохраняется на протяжении трех недель.

Как оказалось, ранний перевод грудных детей на диету, содержащую лишь малые количества фенилаланина, нормализует дальнейшее развитие ребенка, причем через несколько лет пребывания на диете организм, по некоторым данным, приобретает устойчивость к этому нарушению обмена; в дальнейшем, по-видимому, окажется возможным перевод наследственно пораженных детей на нормальную диету (Horner F. A. et al., 1962).

В настоящее время обследования грудных детей на фенилкетонурию проводятся почти по всей территории Англии, во многих штатах США, организуются в Чехословакии, Польше и во многих других странах. В Англии обследование 860 тыс. детей своевременно выявило 39 больных фенилкетонурией, что спасет их от пожизненного слабоумия; этот пример иллюстрирует значение ранней диагностики наследственных болезней.

Аналогичные массовые методы ранней диагностики уже разработаны или разрабатываются и для других наследственных дефектов обмена, в частности для диабета, что позволит начать профилактику и лечение больных до того, как наследственный дефект реализуется в форме тяжелого заболевания.

Совершенно очевидно, что экспресс-методы лабораторной диагностики наследственных болезней должны быть освоены клиническими лабораториями и широко использоваться в лечебной практике. Особенное значение они имеют для специализированных больниц. Например, широкое применение массового метода анализа полового хроматина показало, что до 1% лиц, находящихся в больницах для умственно дефективных и шизофреников, имеет различные аберрации половых хромосом, а применение экспресс-методов анализа мочи показало, что еще более значительная часть (2—3%) госпитализированных умственно отсталых больных страдает различными серьезными наследственными дефектами обмена, главным образом аминоацидуриями. Несомненно, что широкое применение методов анализа плазмы крови и мочи раскроет типы блокады биосинтеза, обусловливающие многие дефекты центральной нервной системы.

Если изменения индивидуальных генов, вызывающие аномальное строение белка-фермента, обусловливают сотни разных наследственных дефектов, то наследственные изменения белка-антигена тоже имеют большое практическое значение.

Общеизвестно, что наследование плодом отцовского резусантигена может вызвать изоиммунизацию у матери с резусотрицательным фактором, а ее антитела могут вызвать гемолитическую болезнь новорожденного. Выяснение иммуногенетического механизма эритробластоза привело к внедрению ранних методов диагностики этой болезни и позволило применить кесарево сечение, а гораздо чаще только переливание крови для спасения ребенка, которому угрожает развитие эритробластоза.

В последние годы выяснено большое значение изоиммунизации матери А- и В-антигенами плода, приводящее к спонтанным абортам. Установлено также, что обладатели А-антигена значительно больше предрасположены к раку желудка, раку шейки матки и к некоторым другим злокачественным образованиям, тогда как обладатели О-антигена значительно более других людей предрасположены к заболеваниям язвой желудка и двенадцатиперстной кишки.

Большое общемедицинское значение приобрело учение о тех закономерностях, которые определяют распространение и расщепление вредных мутаций среди населения земного шара.

Это учение является прекрасной иллюстрацией одного из основных положений материалистической диалектики — единства противоположностей, единства случайности и закономерности. Случайным оказывается то, что именно данная мутация возникает в той или иной гамете, у того или иного индивида. Но совершенно закономерной оказывается частота возникновения мутаций у данного вида и изменение этой частоты под влиянием внешних условий. Случайным является распространение или исчезновение той или иной рецессивной мутации, длительно укрытой от действия отбора, в том или ином роду. Но не случайным, а закономерным является действие отбора, подхватывающего и распространяющего мутации, полезные в данных внешних условиях, и устранение отбором мутаций, вредных в данных условиях существования.

Хорошим примером роли отбора и роли локальных средовых факторов является распространение наследственных изменений гемоглобиновой молекулы в странах с массовой заболеваемостью малярией: эти изменения гемоглобиновой молекулы так или иначе лишали малярийный плазмодий того необходимого ему внутриэритроцитарного субстрата, к использованию которого он приспособился, причем защитный эффект достигается мутацией, изменившей только одну из трехсот аминокислот глобиновой части гемоглобина, или мутацией, снизившей активность одного из ферментов эритроцита.

Одним из крупнейших достижений медицинской генетики является раскрытие чрезвычайно мощных процессов естественного отбора по тончайшим биохимическим и антигенным различиям. Конечно, уже самый факт полиморфизма человечества по большому количеству наследственных антигенов эритроцитов и тканей, а также различных белков плазмы можно было объяснить только действием отбора. Самый факт отбора несомненен. Однако можно предложить ряд различных объяснений факту устойчивости биохимических и антигенных мутантов по сравнению с нормой, но решение этого вопроса возможно лишь в результате экспериментальных работ.

Автор в книге высказывает предположение, что измененная мутацией молекула белка макроорганизма в некоторых случаях взаимодействует как блокирующий аналогис молекулой микробного фермента, расщеплявшей немутантную молекулу. На этой основе он формулирует гипотезу образования молекул с антителоподобными свойствами. Это предположение недавно получило подтверждение в некоторых исследованиях механизма образования антител: оказалось, что образование специфического антитела при введении антигена идет под управлением информационной рибонуклеиновой кислоты, которая в свою очередь образуется в соответствии с избирательной активированной антигеном частью кода ДНК хромосомы в клетке, продуцирующей антитело (Mannick I. A., Egdahl K. H., 1962). Следовательно, структура разнообразнейших антител заранее записана в последовательности нуклеотидов хромосомы, а появление записи едва ли могло произойти иначе, как путем подбора мутаций, превращавших нормальный белок организма в его структурный аналог, взаимодействующий с микробной молекулой как ингибитор.

Важное значение имеет вопрос о закономерностях расщепления наследственных факторов среди населения. Генетическая теория инбридинга, по которой в браках между родственниками должно происходить выщепление рецессивных мутаций, нашла подтверждение в работах по сравнительному изучению потомств обычных и кровнородственных браков. Хотя значительная часть потомства кровнородственных браков не отличается от потомства обычных браков, тем не менее постоянно устанавливается факт статистически повышенной частоты различных аномалий в потомстве кровнородственных браков.

Равным образом повышенная частота наследственных дефектов обнаруживается в различных изолятах, т. е. небольших группах населения, в которых в силу каких-либо географических, физических, территориальных, религиозных, кастовых, расовых, профессиональных, имущественных, социальных и прочих причин браки заключаются эндогамно, в пределах относительно малочисленных групп населения. Изучение потомства родственных браков и изолятов непрерывно обогащает медицинскую генетику данными о новых наследственных болезнях.

Представленные в книге материалы о закономерностях распределения наследственных факторов со всей убедительностью свидетельствуют о несостоятельности расистских и социал-дарвинистических представлений, по которым браки в замкнутом кругу ведут к улучшению наследственности.

В настоящее время медицинская генетика располагает богатым материалом, показывающим, что такая брачная изоляция вредна и что, наоборот, снятие факторов брачной изоляции сразу приводит к резкому падению частоты наследственных заболеваний среди населения.

Постановление ЦК КПСС и Совета Министров СССР, в котором обращено особое внимание на необходимость всемерно развивать весь комплекс биологических наук, имеет прямое и непосредственное отношение к медицинской генетике. Это постановление намечает широкую программу исследований, в которой важное место отводится генетике.

Совершенно очевидно, что в условиях советской действительности, где обеспечена широкая бесплатная медицинская помощь населению, где уделяется большое внимание развитию науки и охране здоровья, создаются исключительно благоприятные условия для того, чтобы советская медицина смогла быстро выйти на первое место и в области изучения медицинской генетики, в разработке средств диагностики, лечения и профилактики наследственных болезней.

Одной из актуальнейших задач является создание отечественной демографии наследственных болезней, т. е статистический охват больных различными наследственными болезнями. Подобные работы имеют не просто регистрационное, а непосредственное практическое значение. Проиллюстрируем это несколькими примерами. В деле профилактики наследственных болезней очень важное значение имеют медико-генетические консультации. Медико-генетическая практика зарубежных стран показала, что к медико-генетической консультации прибегают почти исключительно или только в тех случаях, когда в семье уже обнаружен тяжелый дефект и подтверждается его наследственный характер. Но и здесь медико-генетическая консультация оказывается чрезвычайно полезной, так как позволяет правильно решить вопрос о дальнейшем деторождении. Если риск заболевания следующего ребенка у данной пары родителей или у их родственников невелик или отсутствует, возможна рекомендация дальнейшего деторождения; в тех же случаях, когда эта опасность велика, рекомендуется воздержание от деторождения. Особенно важное значение имеет то, что если в такой семье снова родится ребенок, больной или предрасположенный к заболеванию, то ему почти с момента рождения ставят точный диагноз и принимают соответствующие меры профилактики и лечения.

Демография наследственных болезней нужна также и для точного установления размеров радиационно-генетической опасности, для чего необходимо сравнение частоты наследственных болезней (в первую очередь хромосомных) среди населения, живущего в условиях нормального фона и повышенного фона излучений.

Нам кажется, что изложенные примеры достаточно иллюстрируют многообразное значение медицинской генетики. Разумеется, книга «Введение в медицинскую генетику» уже по своему объему не может охватить все богатство данных, собранных в ходе изучения наследственности человека. Ее основное назначение — ввести читателя в некоторые узловые проблемы этой важнейшей науки и показать перспективы ее развития. Надо полагать, что в ближайшие годы будут созданы отечественные монографии по генетике психических, нервных, кожных, обменных, эндокринных, глазных, отоларингологических, ортопедических, внутренних, детских болезней с возможно более полным охватом индивидуализированных, разнообразных и многочисленных заболеваний наследственной этиологии.

Задачи медицинской генетики, профилактической и лечебной, поистине огромны, и можно надеяться, что предлагаемая книга позволит широким кругам врачей, биохимиков и биологов взять эту науку на свое вооружение.

Книга В. П. Эфроимсона представляет несомненный интерес для советского читателя и принесет большую пользу как для лиц, работающих над изучением проблемы медицинской генетики, так и для практических врачей.

Действительный член АМН СССР профессор
Тимаков В. Д.

ВВЕДЕНИЕ
В МЕДИЦИНСКУЮ
ГЕНЕТИКУ

ИС
И ОСН
СОВРЕ

1. ЗАКОН РАСЩЕ
ИЗ ФУНДА
НА

В 1866 г., почти 1
по скрещиванию гор
в малоизвестном пр
начало экспериментал
общение оставалось
60 лет назад трое уч
друг от друга обнару
новополагающее значе
тилетий, и генетика,
ментальных исследова
гическую науку, котор
ственности и воспрои
дения жизни и синтез
ции животных, растен
механизмы возникнове
развития наследственн
болезни.

Генетика оказала б
химии, биофизики, ми
тики, цитологии, эволю
гих других областей зн

Генетика, фактическ
назад, стала в настоящ
своему объему. Поэтом

ГЛАВА I

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ И ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ ГЕНЕТИКИ

1. ЗАКОН РАСЩЕПЛЕНИЯ МЕНДЕЛЯ (1 : 1) – ОДИН ИЗ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ЗАКОНОВ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

В 1866 г., почти 100 лет назад, сообщение об опытах по скрещиванию гороха, опубликованное Г. Менделем в малоизвестном провинциальном журнале, положило начало экспериментальной генетике. Треть века это сообщение оставалось незамеченным, до тех пор, пока 60 лет назад трое ученых одновременно и независимо друг от друга обнаружили статью и установили ее основополагающее значение. Прошло еще несколько десятилетий, и генетика, опираясь на сотню тысяч экспериментальных исследований, выросла в важнейшую биологическую науку, которая раскрывает механизмы наследственности и воспроизведения живых существ, зарождения жизни и синтеза белка, является основой селекции животных, растений и микробов, расшифровывает механизмы возникновения рака, образования антител, развития наследственных болезней и природу лучевой болезни.

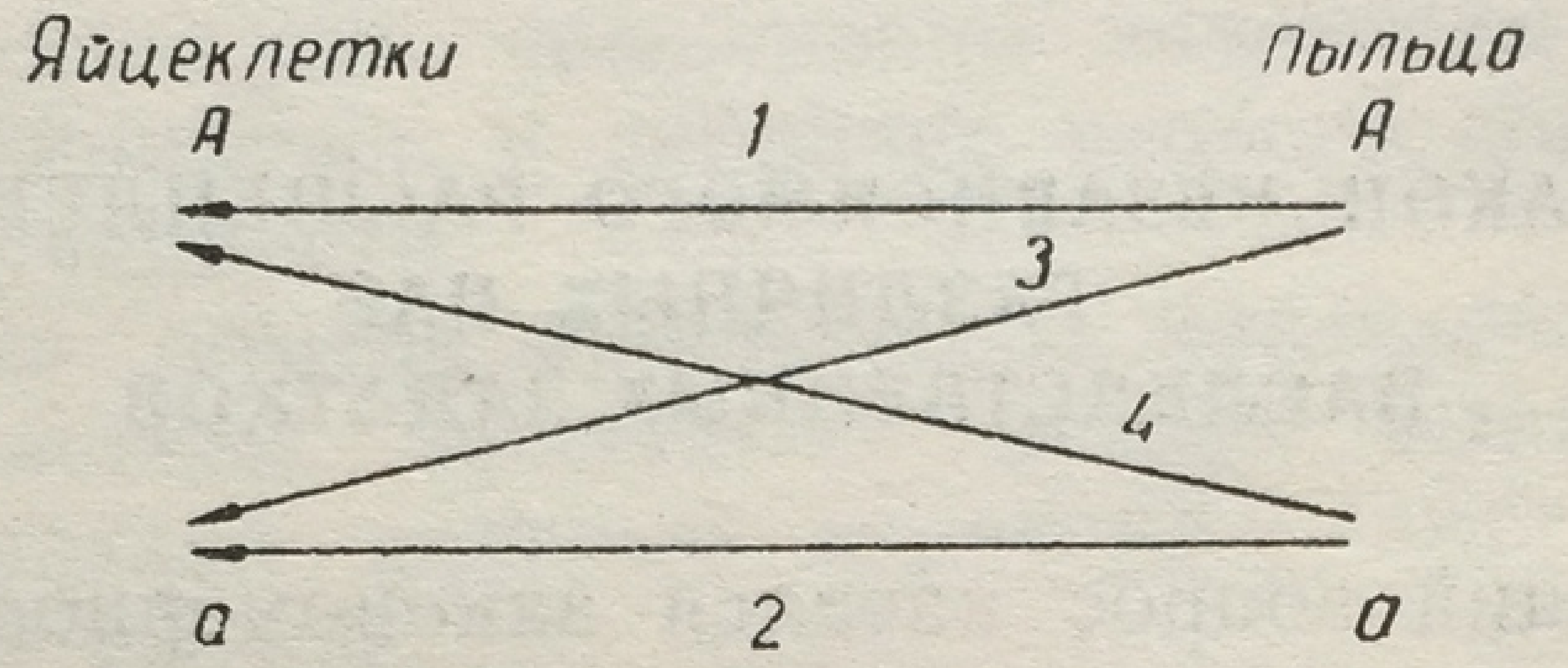
Генетика оказала большое влияние на развитие биохимии, биофизики, микробиологии, медицины, кибернетики, цитологии, эволюционного учения, селекции и многих других областей знания.

Генетика, фактически зародившаяся только 60 лет назад, стала в настоящее время почти необозримой по своему объему. Поэтому целесообразно кратко рассмотреть историю развития основных генетических представлений и дать очерк главных ее достижений. При этом необходимо ознакомиться с историей познания и конкретизации некогда загадочных и абстрактных менделевских единиц наследственности — генов, ставших биохимически осязаемыми в результате развития хромосомной теории наследственности и биохимической генетики.

Необходимо убедиться в последовательности, с которой вырабатывались на основании тысячекратно проверяемых экспериментальных данных те основные генетические представления, без которых в настоящее время возможен лишь чисто описательный, упрощенный или просто неверный подход к основным вопросам биологии.

Нужно проследить постепенное формирование цитогенетики, хромосомной теории и теории линейного расположения генов, развитие радиационной генетики, частной генетики микробов, растений, животных и человека, иммуногенетики, онкогенетики, биохимической генетики.

Исходными для современных представлений о наследственности явились и являются проведенные Г. Менделем скрещивания линий гороха, наследственно отличных друг от друга по качественным признакам. Скрещивая желтозерную линию с зеленозерной, Г. Мендель установил неизменность образования желтых зерен в первом поколении (F_1) и неизменность образования желтых и зеленых зерен в пропорции 3 желтых : 1 зеленому (6022 : 2001) в случае самоопыления растений первого поколения или в пропорции 1 : 1 в случае скрещивания гибридного первого поколения с зеленозерным сортом. Для объяснения этих соотношений (3 : 1 и 1 : 1) Г. Мендель предположил, что находящийся в половой клетке (гамете) наследственный задаток (в будущем получивший название ген, см. ниже), объединяясь (но не сливаясь) с геном зеленой окраски в зиготе, доминирует (т. е. подавляет проявление гена зеленой окраски), в силу чего развивающееся из подобной зиготы зерно имеет желтую окраску. Однако при образовании гамет ген желтой окраски (A) и ген зеленой окраски (a) расходятся и попадают в разные гаметы, в силу чего половина гамет обладает геном желтой окраски (A), половина — геном зеленой окраски (a). Это расщепление контрастных наследственных факторов у гибрида в отношении 1 : 1 является фундаментальным законом, из которого вытекают все производные. При самоопылении гибридных особей первого поколения или при их скрещивании между собой в процессе оплодотворения с равной вероятностью осуществляются все четыре комбинации:



В результате одна четверть (25%) оплодотворенных яйцеклеток получает от обоих родителей по гену A, одна четверть (25%) получает от родителей по гену a, тогда как половина (50%) наследует и A, и a. В силу доминирования A над a из этой половины оплодотворенных яйцеклеток (Aa) развиваются желтые зерна (как из яйцеклеток AA), в результате чего и наблюдается соотношение 3 желтых к одному зеленому. (По проверочным опытам, проведенным впоследствии в ряде европейских стран и в США, получилось в итоге расщепление 152 823 желтых : 50 676 зеленых (3,01 : 1).

В силу образования гибридными особями F_1 (Aa) в равном количестве гамет A и гамет a, скрещивание их с зелеными особями, все гаметы которых содержат ген a, дает в равном количестве потомство Aa и aa.

Из этой гипотезы следовало, что $^2/_3$ желтозерных особей второго поколения и все желтозерные особи, образовавшиеся в результате скрещивания F_1 с зеленозерными, содержат наподобие особей F_1 как ген A, так и ген a. Поэтому половина их гамет должна содержать ген A, половина — ген a, в силу чего при самоопылении эти особи должны дать закономерное расщепление по окраске зерна (3 : 1), что и подтвердилось в дальнейших опытах самоопыления растений F_2. Эти же числовые соотношения обнаружились в скрещиваниях между сортами гороха, отличавшимися друг от друга другими контрастными признаками (гладкозерные — морщинистые, высокие — низкие и т. д.).

Стало ясно, что расщепление наследственных задатков (генов) у гибрида в отношении 1 : 1 имеет фундаментальное значение, не являясь какой-то частной особенностью расщепления пары задатков желтой и зеленой окраски.

2. ЗАКОН НЕЗАВИСИМОГО РАСЩЕПЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПАР НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАДАТКОВ

Следующий вопрос касался закономерностей наследования задатков разных пар контрастных признаков. Как будет идти расщепление, если скрещивать растения, отличающиеся друг от друга не по одной контрастной паре признаков, а по двум, по трем? Как будут вести себя в потомстве задатки желтозерности и гладкозерности у гибрида первого поколения, получившего от одного родителя эти оба задатка, а от другого родителя задатки зеленозерности и морщинистозерности, обоих признаков, контрастных по отношению к признакам другого родителя. Обозначая задаток желтозерности буквой A, зеленозерности — a, гладкозерность — B, морщинистозерность — b, результаты, полученные в скрещиваниях, можно изобразить следующей схемой: скрещивание сорта желтозерного, гладкозерного с сортом зеленоморщинистым дает первое поколение желтое, гладкозерное.

Это первое гибридное поколение, унаследовавшее от одного родителя задатки A и B, от другого — a и b, образует половые клетки, половина которых должна содержать задаток A, половина — задаток a; сходным образом в половину половых клеток попадает задаток B, в половину — b. Как будет при образовании гамет сочетаться задаток A с задатком B или b, задаток a с задатком B или b? Если задаток A (или a) каким-то образом связан, сцеплен, соединен с тем задатком, с которым он был в одной родительской гамете, то гибрид F_1 будет образовывать только гаметы AB и

ab либо, если связь, сцепление не абсолютные, а частичные, гаметы AB и ab будут преобладать. Если же, наоборот, между задатками, идущими от одного родителя, существует какое-то отталкивание, стремление оказаться в разных гаметах, образуемых гибридом F_1, то гибрид между гладкожелтозерным сортом и сортом морщинистозеленозерным будет образовывать гаметы сплошь или преимущественно Ab или aB. В действительности же оказалось, что признаки окраски и формы зерна наследовались совершенно независимо друг от друга, комбинируясь у гибридов второго поколения по законам случайности.

Результат опытов Менделя по наследованию двух пар контрастных признаков можно выразить следующей краткой записью строения гамет гибрида: $1\,AB:1\,Ab:1\,aB:1ab$.

Заметим, что гибрид давал в таком соотношении и пыльцевые клетки и яйцеклетки. В результате образование зигот шло по следующей впоследствии предложенной Пеннетом схеме (решетка Пеннета):

Таблица 1

Схема расщепления гибридов по Пеннету

Спермии / Яйцеклетки	*AB*	*Ab*	*aB*	*ab*
AB	*AABB*	*AABb*	*AaBb*	*AaBb*
Ab	*AaBb*	*AAbb*	*AaBb*	*Aabb*
aB	*AaBB*	*AaBb*	*aaBB*	*aaBB*
ab	*AaBb*	*Babb*	*aaBb*	*aabb*

Рассматривая эту схему расщепления, можно видеть, что $^3/_4$ образующихся зигот получают задаток A хотя бы от одной гаметы, $^3/_4$ — задаток B хотя бы от одной гаметы, что $^3/_4 \times ^3/_4 = ^9/_{16}$ зигот содержат и задаток A и задаток B, следовательно, должны проявлять оба доминантных признака; 3 зиготы получают задатки a от обеих гамет, 3 зиготы получают задатки b от обеих гамет, 1 зигота получает и задатки a, и задатки b от обеих гамет. Следовательно, при самоопылении гибрида первого поколения (или при его скрещивании с таким же гибридом) во втором поколении должно произойти (и произошло) расщепление потомства по внешнему облику в отношении $9\,AB:3\,aB:3\,Ab:1\,ab$. Эта закономерность строго соответствует независимости расщепления пары задатков A—a от расщепления задатков B—b и получила название второго закона Менделя, закона независимого расщепления[1].

Уже в работах Менделя наряду с точным, аналитическим экспериментом, установлением основных закономерностей расщепления, объяснением этих закономерностей и установлением корпускулярной природы наследственных задатков было применено два простых принципа фундаментального значения.

Один из них — принцип проведения всех связанных с расщеплениями расчетов не по внешнему облику организма, а по свойствам образуемых им гамет. Другой принцип — буквенное обозначение наследственных задатков.

Оба эти принципа при их последовательном применении дали возможность при изучении закономерностей самого расщепления как бы абстрагироваться от конкретного изучаемого (вернее, используемого) признака, абстрагироваться от изучаемого (вернее, используемого) объекта исследования, растительного или животного, а впоследствии микробного и всецело сосредоточить внимание на закономерностях передачи генов (и хромосом) от родителей потомству. Такое абстрагирование явлений передачи наследственных задатков длительно давало повод и использовалось для обвинения генетики в формализме, идеализме, механицизме и т. п., но в действительности принцип переноса внимания на строение генотипа организма, на генное содержание образуемых им гамет и использование буквенных обозначений для краткой записи явлений расщепления сыграли такую же плодотворную роль в развитии генетики, как, например, переход с римской системы цифр на арабскую в развитии математики и переход на буквенное обозначение в развитии алгебры.

---

[1] В практике генетического анализа вместо скрещивания гибридов первого поколения ($AaBb$...) между собой ($AaBb \times AaBb$) обычно применяется скрещивание гибрида первого поколения ($AaBb$...) с полностью рецессивной формой ($aabb$), так как в таком скрещивании гораздо проще установить закономерности расщепления.

Мендель установил, что все обследованные им семь пар контрастных признаков гороха наследовались независимо друг от друга: так, например, при скрещивании желтозерных морщинистозерных растений с зеленогладкозерными ген желтозерности наследовался независимо от гена морщинистозерности, в результате чего расщепление шло независимо по всем четырем признакам в пропорции $(3:1)^2=9:3:3:1$ с образованием новых комбинаций, в данном случае желтогладкозерных и зеленоморщинистозерных.

Закон независимого расщепления по существу вскрывал фундаментальную особенность организации наследственного вещества, а именно корпускулярность.

Оказалось, что гамета несет в себе серию различных наследственных задатков (генов) *A*, *B*, *C*, *D*..., которые, встречаясь с другой гаметой, несущей контрастные наследственные задатки (гены) *a*, *b*, *c*, *d*.., дадут гибридную зиготу, в которой имеются пары задатков *A*—*a*, *B*—*b*, *C*—*c*, *D*—*d*...

При образовании гамет у гибрида задаток *A* может с равной вероятностью попасть в одну гамету с задатком *B* или *b*, тогда как задаток *a*, никогда не попадающий в ту же гамету, что и задаток *A*, может с равной вероятностью уйти в одну гамету с задатком *B* или *b*.

Следует отметить, однако, что ни сам Мендель, ни его даже самые крупные последователи еще не знали о том, какие же материальные структуры клеток, в частности половых, спермиев и яйцеклеток, являются носителями генов. Если через треть века после открытия Менделя и была выдвинута гипотеза, что материальными носителями менделевских наследственных задатков являются хромосомы, то подлинное доказательство локализации генов в хромосомах потребовало еще 20 лет напряженных исследований. Раскрытие химического строения вещества наследственности потребовало еще 30 лет исканий.

Работа Менделя была опубликована почти одновременно с известной статьей Дарвина, изложившей основы теории естественного отбора, но случайность приостановила дальнейшие работы Менделя и оставила все достигнутое им в безвестности, тем самым задержав развитие генетики на несколько десятилетий.

3. ПОВТОРНОЕ ОТКРЫТИЕ ЗАКОНОВ МЕНДЕЛЯ

В силу трагической случайности Мендель, желая проверить на других видах растений всеобщность закономерностей, открытых на горохе, остановил свой выбор на ястребинке. Он, конечно, не подозревал, что это растение в отличие от подавляющего большинства других способно размножаться бесполым путем, при котором мужская гамета не передает свои наследственные факторы зиготе.

Получив противоречивые результаты, Мендель оставил дальнейшую экспериментальную работу, и его труды оставались незамеченными вплоть до 1900 г., когда Де Фриз, Корренс и Чермак обнаружили забытую работу Менделя, устанавливающую дискретную организацию наследственного вещества, и поняли ее фундаментальное значение.

После 1900 г. исследования по генетике двинулись сразу по многим направлениям, и связное изложение основных результатов каждого из них заставляет отказаться от строгого соблюдения хронологической последовательности.

В течение первых десятилетий XX века менделевские (3:1 и 1:1) закономерности расщеплений были установлены в десятках тысяч исследований на тысячах видов животных и растений (в качестве иллюстраций менделевских цифр расщепления по контрастным признакам у гороха, пшеницы, ячменя, овса, кукурузы, душистого горошка, примулы, томата, петунии, желтофиоли, львиного зева, риса, капусты, сорго, мака, левкоя, хлопчатника, клещевины, вики, рачка гаммаруса, кобылки, мучного жука, тутового шелкопряда, карася,

Таблица 2

Менделевские расщепления у животных

Объект, признак	Тип скрещивания $Aa \times aa$		Отношение численности особей $A:a$
	число особей A	число особей a	
Гаммарус			
Нормальные: белые глаза . . .	6 287	6 089	1,033 : 1
Нормальные: красные глаза . .	2 566	2 488	1,031 : 1
Кобылка			
Окраска Т: нормальная . . .	6 001	5 985	1,003 : 1
Окраска К: нормальная . . .	4 914	4 781	1,028 : 1
Окраска Г: нормальная . . .	4 382	4 329	1,012 : 1
Мучной жук			
Оранжевые: светло-коричневые личинки	239	265	0,919 : 1
Оранжевые: желто-коричневые. .	170	161	1,056 : 1
Тутовый шелкопряд			
Полосатые: нормальные гусеницы	11 116	11 301	0,988 : 1
Ковровые: нормальные гусеницы	5 662	5 638	1,004 : 1
Зебровые: нормальные	2 283	2 284	1,00 : 1
Нормальные: белые	5 325	4 978	1,070 : 1

Продолжение

Объект, признак	Тип скрещивания $Aa \times aa$		Отношение численности особей $A:a$
	число особей A	число особей a	
Нормальные: «перепелиные» . .	4 074	4 021	1,013 : 1
Желтая: белая кровь	27 091	26 826	1,009 : 1
Желтый: белый кокон	3 460	3 499	0,989 : 1
Золотой карась			
Прозрачно-пятнистый: нормальный	2 552	2 420	1,054 : 1
Нормальный: голубой	640	611	1,047 : 1
Курица			
Нормальные: ползающие . . .	3 228	3 399	0,994 : 1
Голошейки: нормальные. . . .	1 388	1 341	1,035 : 1
Розовидный гребень: нормальный	3 731	3 873	0,963 : 1
Мышь			
Нормальная: альбинос	2 584	2 646	0,967 : 1
Нормальная: ослабленная окраска	710	622	1,141 : 1
Нормальная: короткоухие . . .	601	539	1,115 : 1
Лошадь			
Гнедая: каштановая	355	347	1,023 : 1

курицы, мыши, лошади— см. В. П. Эфроимсон, 1958, стр. 135—138).

Число этих примеров можно без труда увеличить в сотни раз.

Эти данные можно иллюстрировать табл. 2, где приведены некоторые характерные цифры расщеплений.

Необходимо, однако, твердо помнить, что эта таблица менделевских расщеплений может быть увеличена до размеров книги.

По элементарному закону Менделя у человека наследуются, например, различия по группам крови.

Так, из данных по бракам лиц, имеющих группу крови *AB*, с лицами других групп крови видно, что от родителей с группой крови *AB* фактор группы крови *A* унаследовало 1570 человек, фактор группы крови *B* — 1611 человек.

Аналогичные цифры, характерные для доминантного наследования, получены к настоящему времени по 60 генам групп крови у человека (что используется в судебной медицине для установления отцовства) и по наследованию сотен антигенных различий у млекопитающих, птиц и других организмов.

У человека доминантно по отношению к норме наследуются: ангиоматоз сетчатой оболочки, аниридия, арахнодактилия, ахондроплазия, болезнь Лобштейна, болезнь Гиппеля — Линдау, брахидактилия, гемералопия, некоторые дизостозы, дегенерация роговицы, миопатии (многие), пельгеровская аномалия сегментации ядер нейтрофилов, птоз врожденный, туберкулезный склероз, хорея Гентингтона.

Обычно заболевает половина детей больного, наследующая доминантный ген. У человека рецессивно наследуется альбинизм общий, амавротические идиотии, атаксия Фридрейха, болезнь Нимана — Пика, болезнь Гиршпрунга, врожденная глухонемота, врожденный ихтиоз, гаргойлизм и галактозурия, гепатолентикулярная дегенерация, микрофтальм, миоклонус-эпилепсия, пигментная ксеродерма, порфирия кожная, серповидноклеточная анемия, средиземноморская анемия, спинальная амиотрофия Вердниг — Гофмана, фенилпировиноградная олигофрения, фруктозурия, цистинурия и т. д.

При изучении наследования указанных аномалий, как правило, наблюдаются классические менделевские цифры расщепления здоровый : больной в отношении 3:1, разумеется, при внесении простой математической поправки (поправки Бернштейна) на то обстоятельство, что к числу браков типа $Aa \times Aa$, в которых действительно появились дети aa (больные), нужно прибавить большое число семей того же типа ($Aa \times Aa$), в которых только случайно не появились дети aa. Однако гораздо чаще по доминантному или рецессивному типу передаются факторы, вызывающие не заболевание, а лишь более или менее выраженное предрасположение к нему, проявляющееся только при провоцирующих внешних условиях.

Опыты Менделя и их воспроизведение на тысячах животных, растительных, а впоследствии на бесчисленных микробных видах показали, что во всем органическом мире генетический материал характеризуется дискретностью организации и что рекомбинация дискретных наследственных факторов подчиняется очень строгим количественным законам.

Дальнейшее развитие генетики шло по разным направлениям.

В основе одного из направлений лежит систематический гибридологический анализ, в особенности тех расщеплений, которые внешне или по существу не укладывались в рамки основной закономерности.

Так, оказалось, что в очень многих случаях расщепления по качественным различиям не совпадают количественно с классическим отношением 1 : 1 или его производным 3:1 по той простой причине, что мутантная особь оказывается менее жизнеспособной, чем нормальная.

При этом, если подсчет расщепления производится на очень ранней стадии развития, то получаются классические отношения (например, зеленых и альбинотических растений), тогда как на более поздних стадиях на отношениях сказывается избирательное отмирание мутантной формы.

Для отражения всей сложности явлений наследственности потребовалась разработка соответствующих понятий и создание специальной терминологии. Так, немецкий словарь генетических и цитогенетических терминов имеет 648 страниц [Ригер, Михаэлис (Rieger R., Michaelis A., 1958)].

В число основных представителей генетики вошло четкое разграничение понятий «генотип» и «фенотип».

Генотип — совокупность всех локализованных в хромосомах генов организма. Генотип устанавливает норму реакции индивида на всевозможные условия среды; фенотип — совокупность признаков организма. Нормальный фенотип — это фенотип, развивающийся в нормальных условиях, под управлением нормального генотипа.

Оказалось, что некоторые внешние факторы могут нарушать развитие организма так, что возникающие изменения или аномалии оказываются внешне сходными с изменением, возникающим под действием аномального гена. Такое вызванное средой изменение получило название фенокопии. В свою очередь изменение развития или функции, вызванное мутантным геном, иногда напоминает изменение, вызванное какимлибо внешним фактором, например, патологическим или другим геном. Такое изменение называют генокопией.

Очень многие мутантные признаки в своем проявлении зависят не только от основной пары управляющих генов, но и от некоторых других, не обладающих самостоятельным проявлением. Эти последние получили название генов-модификаторов.

Многие наследственные признаки проявляются лишь при действии далеко не всегда наличного фактора или нескольких факторов внешней среды; но при отсутствии провоцирующего воздействия среды наследственный фактор, не проявившийся у его носителя, продолжает передаваться по наследству и может проявиться у потомства.

В связи с этим важное значение имеет понятие «пенетрантность» — частота проявления или вероятность проявления гена, определяемая отношением числа носителей признака к числу носителей соответствующего гена. Как правило, наследственный фактор (мутантный ген) действует на многие признаки организма, и это свойство гена получило название плейотропии.

У разных носителей в силу влияния факторов среды или других наследственных факторов мутантный ген может проявляться с различной интенсивностью, и для определения этой интенсивности реализации гена был введен термин «экспрессивность» гена. Гены, определяющие пару контрастных друг другу признаков (например, желтозерность — зеленозерность), получили название аллельных друг к другу. По более точному определению аллельными называют состояния гена, каждое из которых вызывает фенотипически проявляющиеся отличия.

Аллели находятся в гомологичных участках гомологичных хромосом; пара аллелей ведет себя в опытах скрещивания в соответствии с менделевским законом моногибридного расщепления. Аллели способны в результате прямых или обратных мутаций переходить друг в друга.

Множественные аллели представляют собой ряд аллелей одного гена, возникающих в результате различных мутаций в одном и том же участке хромосомы и влияющих обычно на одни и те же свойства, но только в разной мере.

Как было указано выше, внешне сходные особи могут отличаться по своему наследственному строению, как, например, желтозерные растения гороха, которые в зависимости от происхождения могут дать при самоопылении сплошь желтозерное потомство и потомство расщепляющееся. В связи с этим введено понятие гетеро- и гомозиготности. Гетерозигота — индивид, образовавшийся в результате соединения двух гамет, различных по содержащимся в них генам. Обычно термином «гетерозигота» обозначаются особи, имеющие неодинаковые аллели (по одной или нескольким парам аллелей).

Гомозигота — оплодотворенная яйцеклетка и развивающийся из нее индивид, образовавшиеся в результате слияния гамет, идентичных по всем изучаемым аллелям.

Доминирование одного гена над другим может быть полным; в таких случаях особи *AA* и *Aa* внешне совершенно сходны. Доминирование может быть промежуточным или неполным; в таком случае особи *Aa* по внешности или по какому-либо признаку промежуточны

Настоящую революцию произвела генетика и в микробиологии. Успехи микробной генетики дали возможность путем искусственного мутагенеза получать штаммы микроорганизмов с резко усиленной продукцией многочисленных антибиотиков. Больших успехов в этом направлении достигли советские ученые (С. И. Алиханян, С. Ю. Гольдат, С. Миндлина и др.).

В то время как чисто морфологические методы смогли дать лишь общие описания бактериального ядра, генетические исследования раскрыли не только тонкую структуру бактериальной хромосомы, не только показали линейность расположения генов в хромосоме — нити ДНК у бактерий и фагов, но и установили линейность расположения отдельных управляющих элементов — нуклеотидов в самом гене.

Открытие явления трансформации — передачи наследственных факторов (как позднее оказалось, очень малых участков хромосомной ДНК) от одного штамма бактерий другому при обработке клеток-реципиентов очищенной ДНК, экстрагированной из донорского штамма,— положило начало систематическому изучению in vitro свойств трансформирующей ДНК бактерий. Вслед за открытием трансформации как результата включения чужой экстрагированной ДНК в бактериальную клетку с последующим размножением «трансформирующего фактора» в результате его включения в генетическую систему клетки-реципиента последовало открытие Ледербергом явления трансдукции — передачи фрагмента хромосомы посредством бактериофага от одной бактерии к другой с последующей заменой этим донорским наследственным фактором собственного наследственного фактора бактерии-реципиента [Циндер (Zinder), 1958].

Очень большое значение имело открытие инфицирующих свойств у РНК, экстрагированной из различных вирусов. Это открытие показало, что все специфические наследственные свойства вируса закодированы в молекуле его РНК и что эта РНК, попав в клетку «хозяина», способна воспроизвести в клетке вирусный белок и исходный вирус. В организме, зараженном только экстрагированной РНК, наблюдались все проявления вирусного заболевания. Огромную роль в бактериологии сыграло также открытие полового, или парасексуального, процесса у бактерий. В ходе изучения этого процесса путем механического прерывания конъюгации между двумя клетками было показано, что гены донорской («мужской») клетки поступают в клетку-реципиент

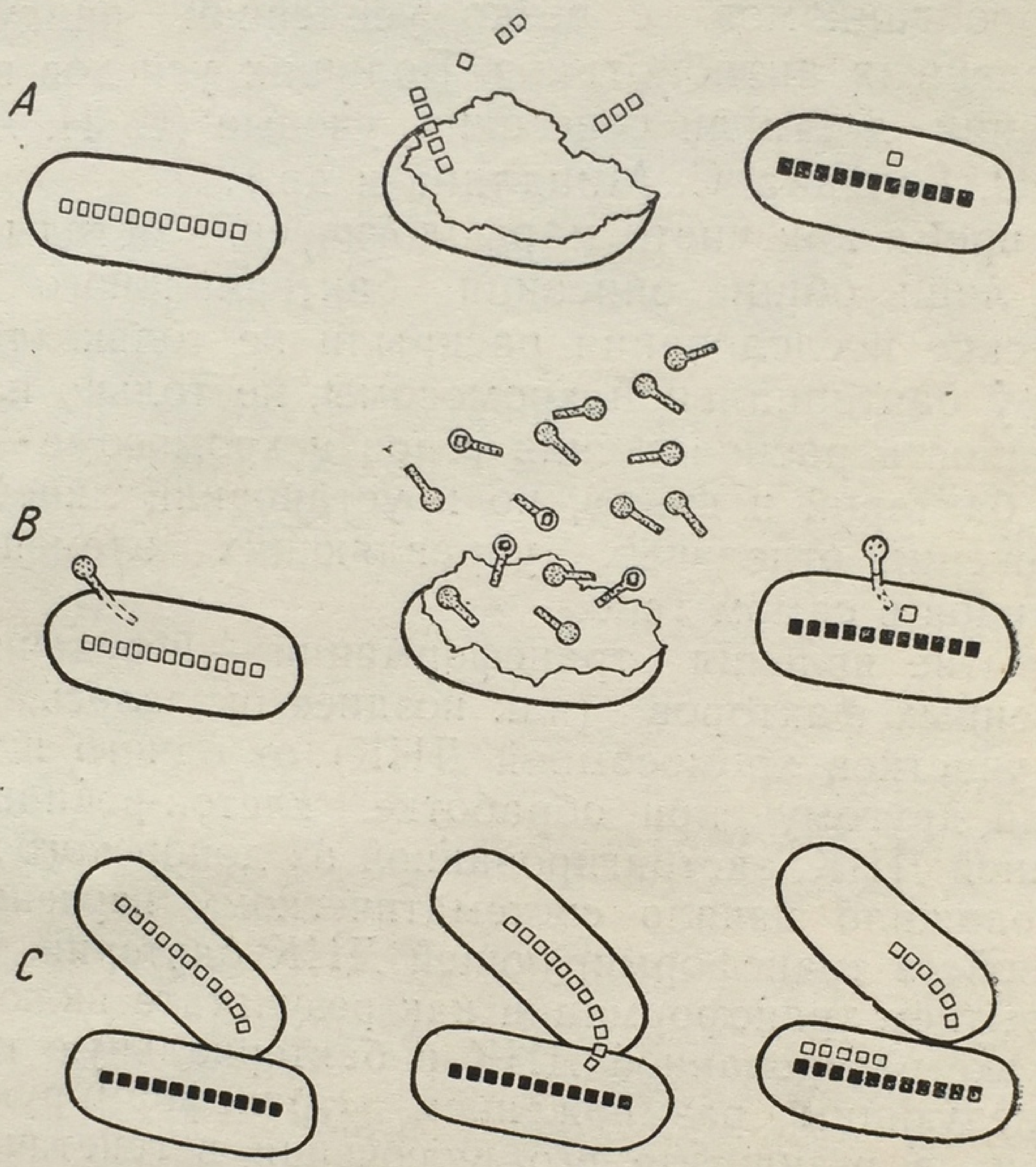


Рис. 5. Три типа передачи наследственного вещества от одной бактериальной клетки другой.

A — трансформация. Клетки разрушают и из них извлекается ДНК. При воздействии этой донорской ДНК на клетки другого штамма-реципиента, частица ДНК и соответственно находящийся в этой части наследственный фактор может попасть в клетку-реципиент.

B — трансдукция. Фаг, попадая в бактериальную клетку, размножается в ней, затем лизирует ее и, унося под покровом своей белковой оболочки частицу ДНК (ген) клетки хозяина, может передать ее другой клетке при ее заражении трансдуцирующим фагом.

C — половой процесс. Клетка-донор («мужская») конъюгирует с клеткой-реципиентом («женской») и в определенной последовательности передает реципиенту свои гены. При прерывании конъюгации (например, механическим встряхиванием) в зависимости от момента прерывания в реципиенте оказывается большее или меньшее количество генов донора (по Циндеру, 1958).

(«женскую») в строго определенной временной последовательности (см. рис. 5). Это дало новый метод установления последовательности генов по длине хромосомы. Например, мечение хромосом позволило составить карту хромосом кишечной палочки на основании изучения расположения более 40 генов (см. рис. 6). Открытие так называемого фактора фертильности F у кишечной палочки, а затем открытие способности этого фактора фиксироваться в различных точках хромосомы, причем точка фиксации F становится конечной точкой хромосомы при ее передаче клетке-реципиенту в ходе полового процесса, позволяют уверенно управлять передачей признаков при гибридизации бактерий.

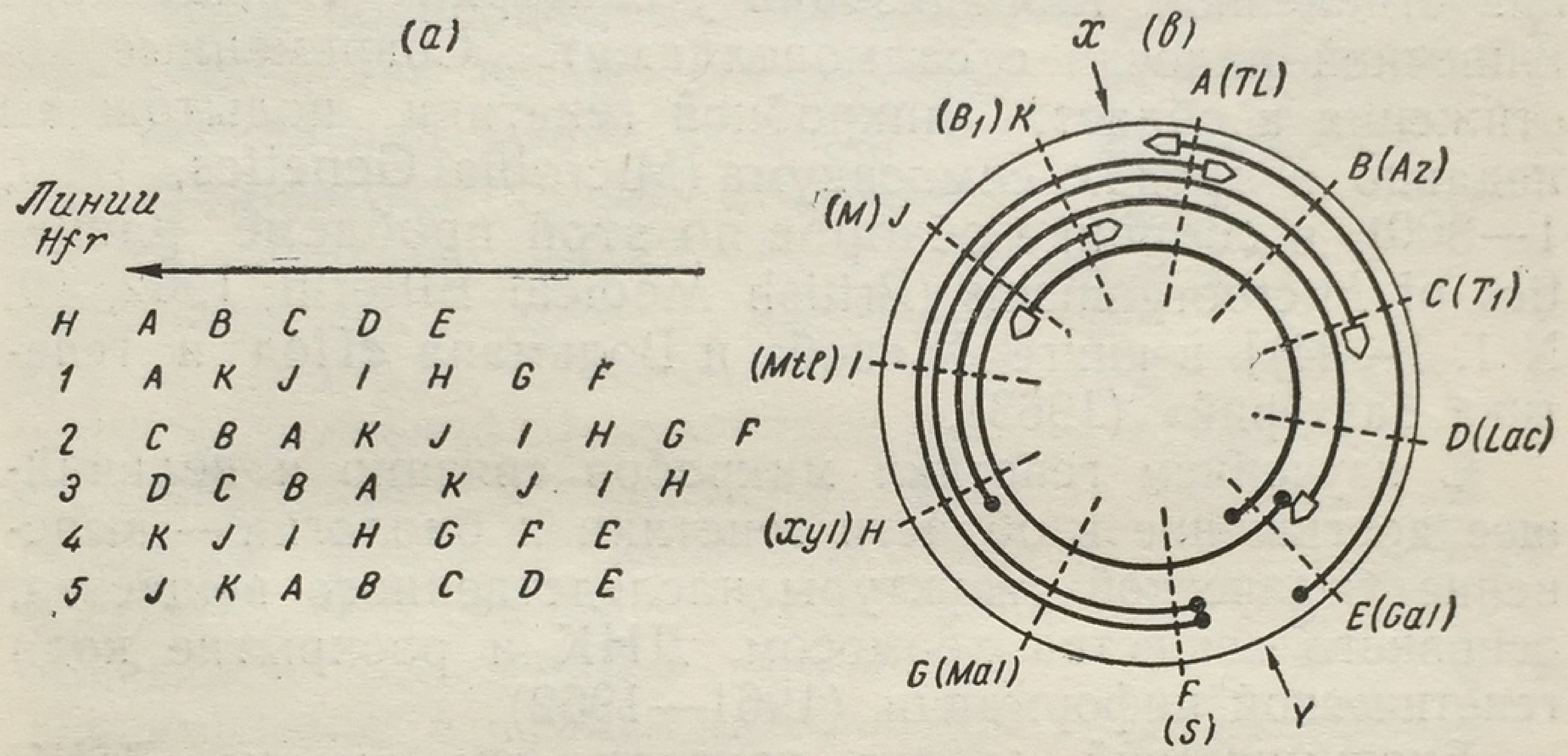


Рис. 6. Карта кольцевой хромосомы кишечной палочки и последовательности поступления ее генов в клетку-реципиент в зависимости от точки прикрепления фактора фертильности *F*. В качестве меток использовались мутации, нарушающие синтез (*TL*—треонина и лейцина; *M*—метионина; B^1 —тиамина) или ферментирование (*Lac*—лактоза; *Gal*—галактоза; *Mal* — мальтоза; *Xyl*—ксилоза; *Mtl*—маннитол); или устойчивость—восприимчивость (Az—к азиду натрия; *S*—к стрептомицину; T^1—к фагу T^1) (по Хейсу).

Систематическое изучение мутаций бактерий выявило совершенно неожиданную и чрезвычайно важную особенность организации бактериальной хромосомы: во многих ее участках рядом располагаются гены, управляющие процессами синтеза одного и того же вещества (например, аргинина), причем последовательность в расположении генов по хромосоме строго соответствует последовательности участия вырабатываемых этими генами ферментов на различных этапах синтеза этого вещества. Такая строго закономерная последовательность расположения генов, обнаруженная у многих видов бактерий, притом в отношении групп генов, управляющих самыми различными синтезами, привела к созданию эволюционно-генетической теории перехода от ауксотрофности — полной зависимости микроба от готовых пищевых факторов внешней среды — к прототрофности — способности осуществлять синтез живого вещества из все более простых веществ внешней среды. Эволюционно-генетические представления, таким образом, распространились на начальные этапы зарождения жизни.

Огромные перспективы открыло обнаружение явлений отдаленной гибридизации у бактерий (скрещивание кишечной палочки с салмонеллами). Современные достижения в области микробной генетики подытожены недавно в трудах симпозиума (Microbial Genetics, 1960, 1—300), в сборнике обзоров по этой проблеме [Genetics of Microorganisms (British Medical Billetin, 1962, 19, N 1, 1—84)], в книге Жакоба и Вольмана «Пол и генетика бактерий» (1963).

С изучением генетики микробов связано и величайшее достижение в области генетики и биологии — выяснение химической структуры наследственного вещества, основного вещества хромосом, ДНК и раскрытие кода генетической информации (1961—1962).

Биохимический анализ показал, что именно ДНК, вещество, входящее в состав хромосом и выявляемое высокоспецифической окраской по Фельгену, как правило, имеется в постоянном для вида количестве в каждой его соматической клетке и в половинном количестве в ядрах мужских и женских гамет.

Так, среднее содержание ДНК в эритроцитах клеток печени, почки, сердца, поджелудочной железы, селезенки петуха колеблется в пределах $2{,}20—2{,}61 \cdot 10^{-9}$мг (по разным органам), а в сперматозоиде составляет $1{,}26 \cdot 10^{-9}$мг; у человека сравнительное содержание ДНК в ядрах лимфоцитов, клеток печени, почек, поджелудочной железы колеблется от $5{,}18$ до $6{,}34 \cdot 10^{-9}$мг, тогда как в сперматозоиде оно составляет $2{,}44 \cdot 10^{-9}$мг.

По теории Уотсона — Крика молекула ДНК состоит из двух цепей полинуклеотидов. Каждый нуклеотид полинуклеотидной цепи состоит из пентозы, соединенной с фосфатом и с одним из четырех гетероциклических оснований: аденина, тимина, гуанина и цитозина. Длинная цепь чередующихся между собой пентоз и фосфатов составляет как бы основу молекулы ДНК. Хотя ДНК, извлеченная из разных видов животных или растений, сильно разнится по своему составу, отношение числа молекул аденина к числу молекул тимина в ДНК данного видового состава всегда строго постоянно и равняется единице. Равно единице также отношение числа молекул гуанина к числу молекул цитозина. Обе цепи нуклеотидов совместно обвивают друг друга, образуя двойную спираль, причем обе спиральные структуры соединены водородными мостиками. Это соединение весьма специфично, так как аденин одной спирали может соединяться только с тимином другой спирали, гуанин одной спирали соединен только с цитозином другой спирали. Постоянство этих парных сочетаний определяется пространственным совпадением реагирующих участков (комплементарностью). Эта гипотеза не только объясняет постоянство отношения аденин:тимин и гуанин:цитозин, что очень существенно, но и механизм воспроизведения ДНК, так как последовательность расположения этих четырех веществ в одной спирали автоматически определяет последовательность этих же четырех соединений в спирали-партнере. Следовательно, если водородные мостики, соединяющие обе спирали, разрываются в ходе деления клетки и если каждая из обеих обособившихся (и раскрутившихся при этом) спиралей становится матрицей для синтеза дочерней спирали, то синтезирующаяся вдоль материнской спирали дочерняя спираль станет такой же комплементарной по отношению к своей матрице, какой была отделившаяся спираль. В результате обе вновь образованные двойные спирали оказываются совершенно идентичными исходной двойной спирали (рис. 7, 8, 9, 10).

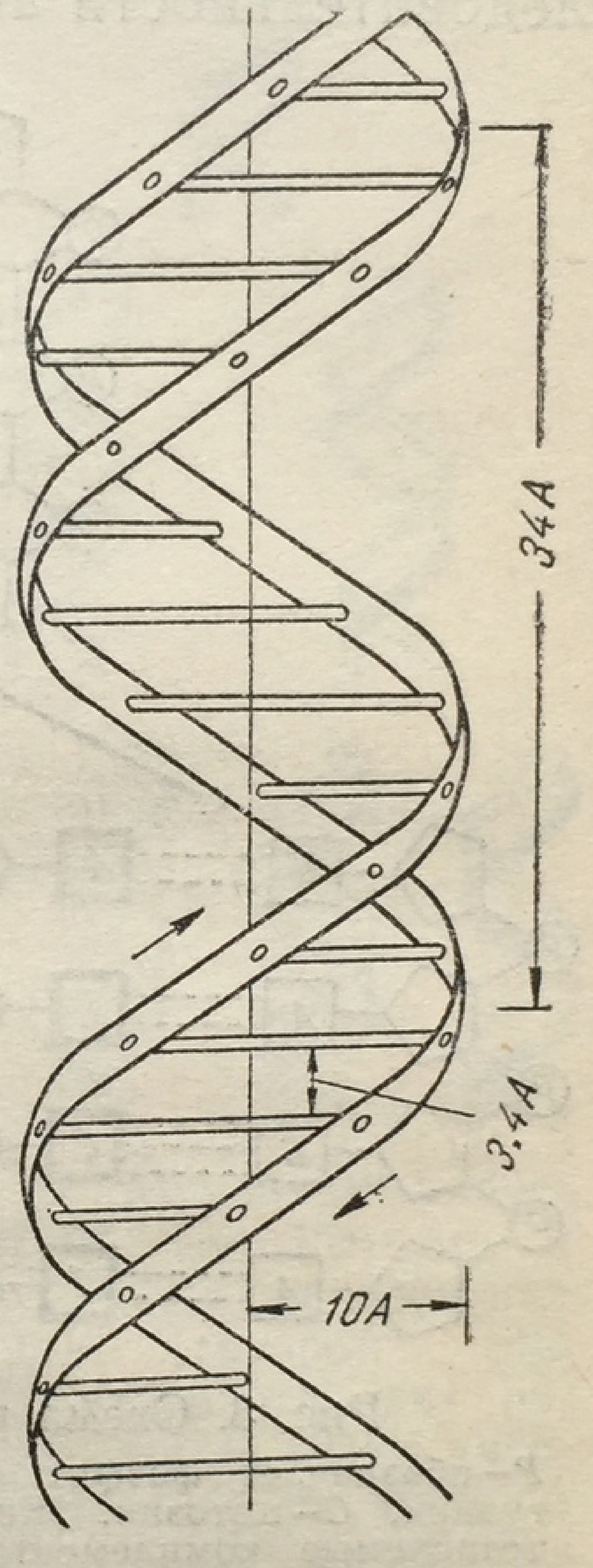


Рис. 7. Схема двуспиральной структуры ДНК (модель Уотсона—Крика). На рисунке показаны расстояния между парами оснований и размеры шага спирали в ангстремах.

Теория Уотсона—Крика объяснила биохимический механизм точного воспроизведения генетического материала при каждом клеточном делении. Что же касается значения специфической последовательности четырех основных веществ по длине хромосомы, то она, как было в последующем показано, определяет специфику последовательности аминокислот в белковой молекуле через

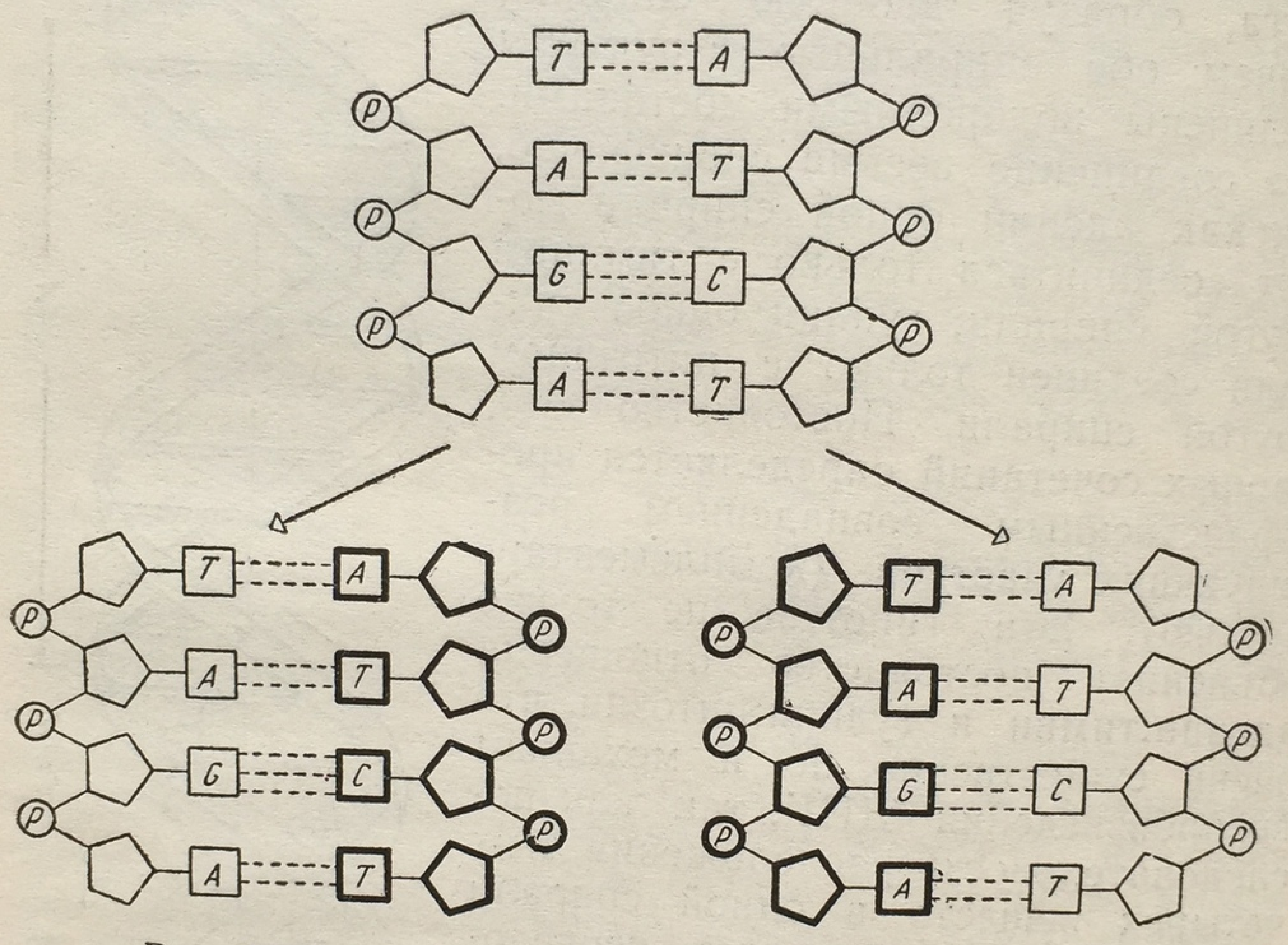


Рис. 8. Схема репликации ДНК по Уотсону и Крику.

P—обозначает фосфат, пятиугольник—рибозу, *T*—тимин, *A*—аденин, *G*—гуанин, *C*—цитозин. Жирными линиями обозначены дочерние нити, синтезируемые комплементарно к разошедшимся старым нитям; к тимину присоединяется аденин, к аденину—тимин, к гуанину—цитозин. Обратить внимание на то, что в итоге такого синтеза двойная родительская нить строго копируется обеими дочерними двойными нитями.

посредство особых переносимых в цитоплазму молекул рибонуклеиновой кислоты, синтезирующихся в ядрах под управлением соответствующего участка молекулы ДНК или участка хромосомы.

Правильность теории редупликации генетического материала, созданной Уотсоном и Криком, была наглядно продемонстрирована опытами выращивания бактерий на среде, в которой N^{14} полностью заменен N^{15} [Мезельсон и Шталь (Meselson, Stahl), 1958]. Клетки, выращенные на среде с N^{15}, содержат тяжелую, содержащую

N^{15}-ДНК, которая после экстрагирования при центрифугировании в градиенте плотности четко отделяется от нормальной N^{14}-ДНК. Если клетки из среды с N^{15} перенести в среду N^{14} и получить на этой среде первое дочернее поколение, то все молекулы ДНК, экстрагированной из клеток первого дочернего поколения, оказываются «полутяжелыми», располагаясь при центрифуги-

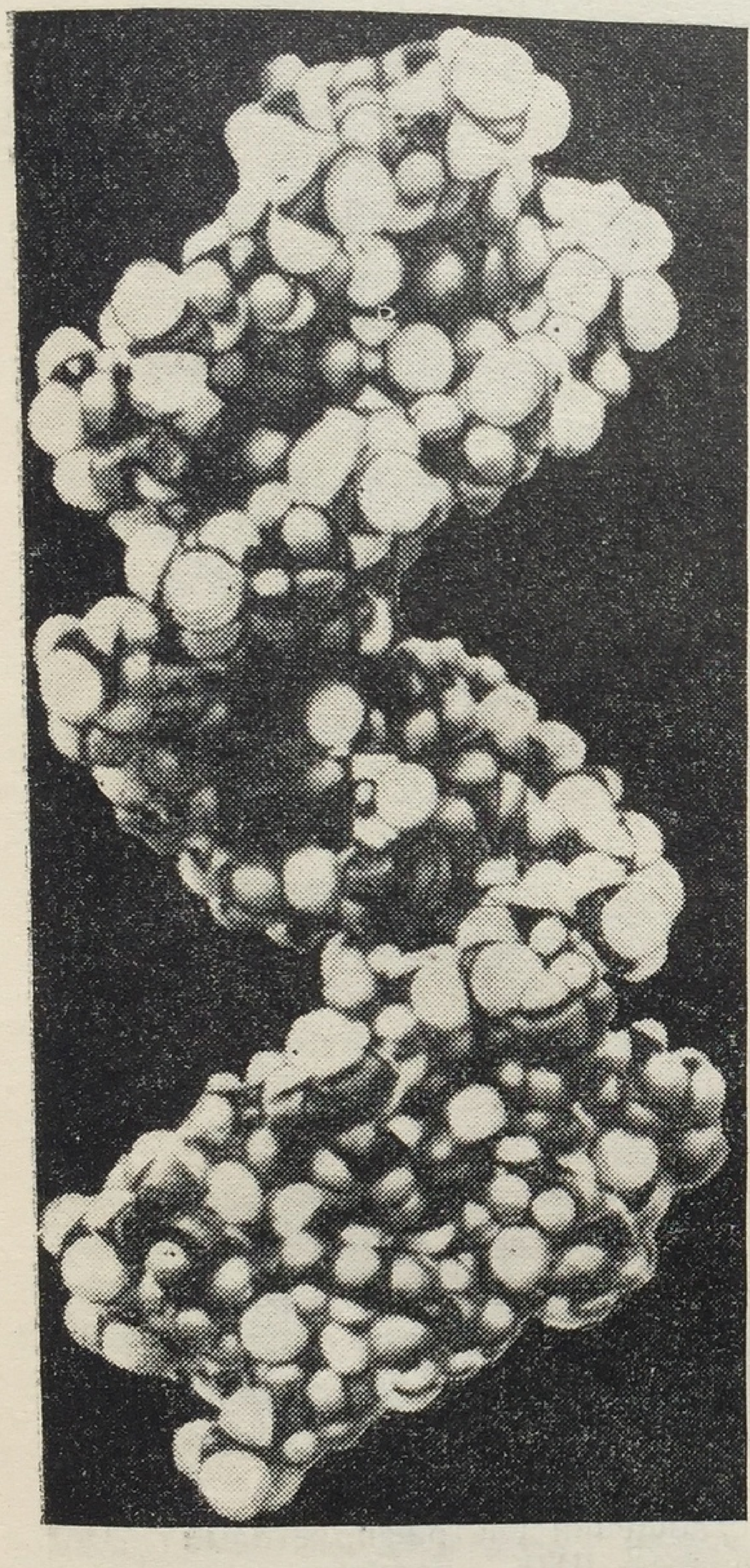


Рис. 9. Модель структуры ДНК.

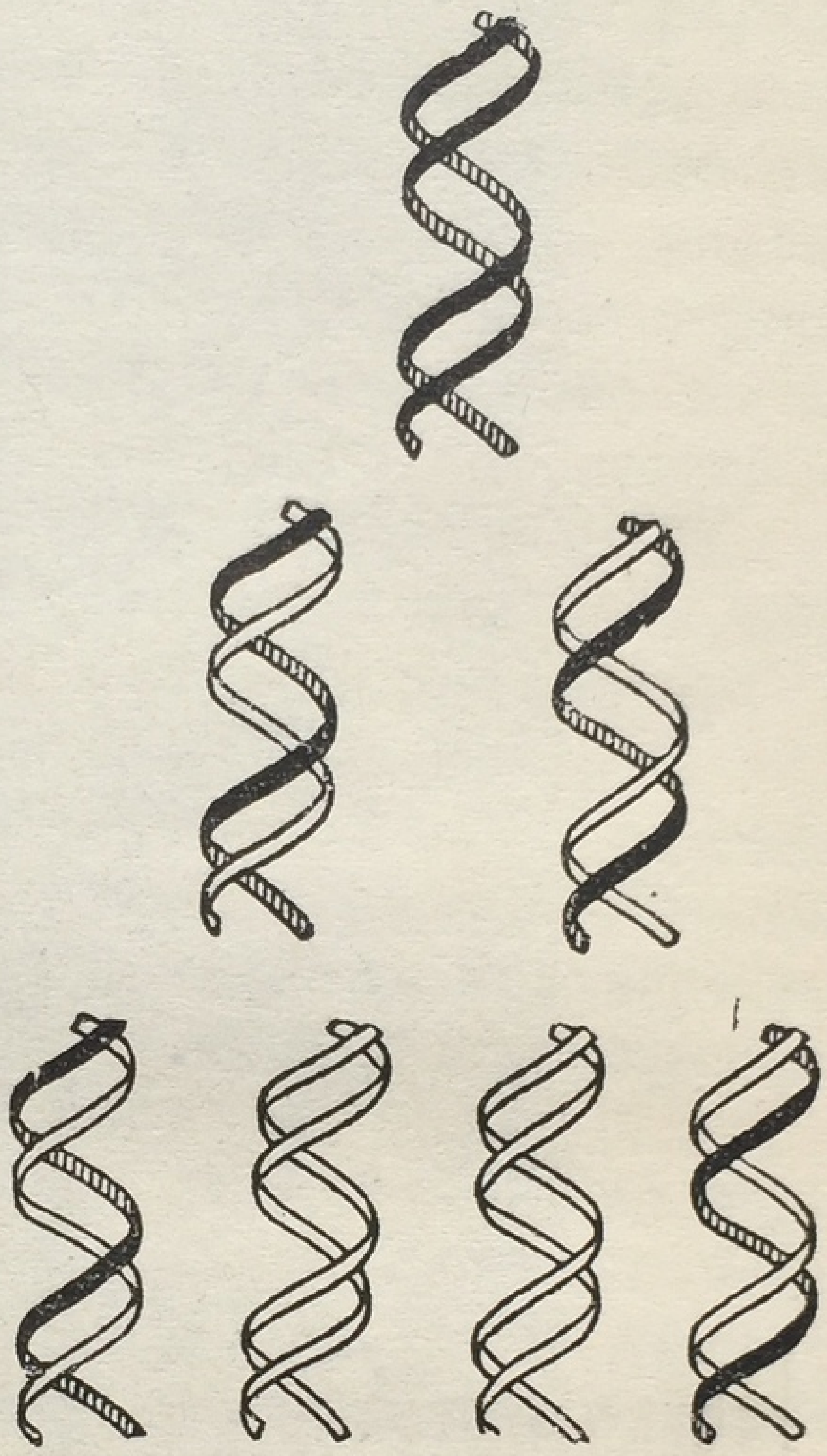


Рис. 10. Механизм удвоения ДНК (по Уотсону и Крику). Каждая дочерняя молекула (второй ряд сверху) содержит одну родительскую цепь ДНК (черный цвет), вокруг которой закручена одна новая цепь (белый цвет). При втором удвоении создаются копии старых и новых цепей, так что первая генерация содержит «черно-белые» молекулы ДНК, а вторая — две «черно-белые» и две «белые» молекулы ДНК (по Мезельсону и Шталю).

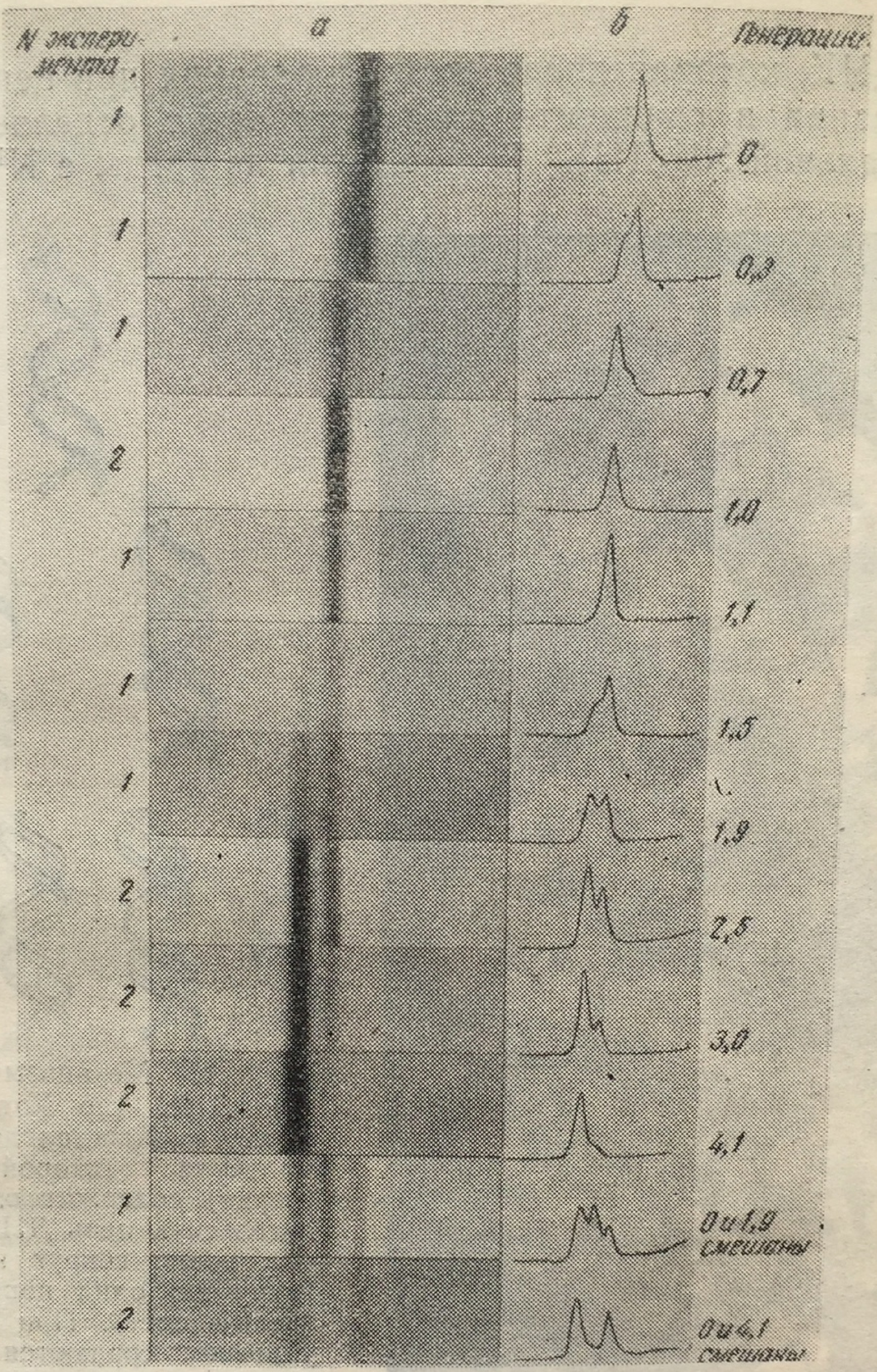


Рис. 11. Фотографии поглощений ультрафиолетовых лучей, показывающие полосы ДНК, получающиеся при центрифугировании в градиенте плотности лизатов бактерий, выращенных через разное число поколений после переноса бактерий, выращенных на среде с N^{15} на среду с N^{14}. Плотность раствора CsCl возрастает слева направо. Видно постепенное появление более легкой ДНК и на уровне первого поколения все молекулы ДНК оказываются полутяжелыми, состоя из одной нити N^{15}-ДНК (старой) и N^{14}-ДНК (новой), а затем на уровне второго поколения половина молекул ДНК оказывается полутяжелой, половина—легкой.

ровании в градиенте плотности в зоне, промежуточной между зоной расположения «тяжелых» молекул N^{15}-ДНК и «легких» молекул N^{14}-ДНК (рис. 11).

Следовательно, каждая молекула ДНК, экстрагированная из клеток первого поколения, двойственна, и одна полумолекула (нить) содержит атомы тяжелого азота, которыми была мечена ДНК материнской клетки, тогда как другая полумолекула (нить) ДНК содержит атомы легкого азота, т. е. синтезирована заново из вещества культуральной среды. Это строго соответствует «полуконсервативной» теории редупликации ДНК, по которой материнская молекула ДНК, состоящая из двух комплементарных нитей, перед репликацией раскручивается на две отдельные нити, каждая из которых синтезирует из нуклеотидов среды дочернюю нить, комплементарную к себе. Теоретические представления Уотсона и Крика получили в последующем блестящее подтверждение в работах Корнберга, впервые осуществившего синтез ДНК в условиях in vitro.

Корнберг обнаружил, что при наличии особого фермента — полимеразы и нуклеозид-трифосфатов — введение в раствор небольшого количества ДНК любого специфического строения в качестве затравки приводит к ее редупликации со строгим воспроизведением в дочерних молекулах именно того соотношения и последовательности тимина, аденина, гуанина и цитозина, которые характеризуют исходную молекулу. Эти открытия раскрыли механизм той стойкости, с которой однажды возникшее изменение ультрамикроскопической детали химического строения хромосомы (т. е. ее ДНК) воспроизводится с зеркальной точностью при последующих делениях мутантной клетки.

Ряд исследований по строению ДНК и общим вопросам генетики освещен недавно в специальном выпуске журнала Всесоюзного химического общества имени Менделеева (1961, 6, № 3, см. статьи Р. Б. Хесина, А. С. Спирина, Г. Шустера, Ж. А. Медведева и др.).

В настоящее время интенсивно изучается (преимущественно на микробных объектах) проблема дифференциальной активации различных наследственных факторов клетки под влиянием агентов окружающей среды. Как известно, в разных клетках организма части хромосомного набора находятся в весьма различном физиологическом состоянии: в разных тканях характерные вздутия (пуффы) образуются на различных участках хромосом. Поскольку митотический аппарат обеспечивает все клетки организма одинаковым набором хромосом и генов, очевидно, что в основе дифференциации лежит все возрастающая в ходе эмбриогенеза и онтогенеза дифференциация активностей различных участков хромосом. Однако лишь в самые последние годы (1961—1962) эти механизмы дифференциации генотипа в ходе развития многоклеточных организмов стали, хотя и в малой мере, доступны для прямых исследований, поскольку морфологический анализ хромосом давал лишь очень ограниченные возможности изучения этого процесса. Основные успехи в области изучения активации и инактивации генов в онтогенезе клетки были достигнуты в исследованиях, проведенных на микробах.

Оказалось, что наряду с генами, определяющими структуру того или иного белка или фермента, имеются и гены, определяющие интенсивность его продукции, гены-регуляторы. Выяснилось, что ряд ферментов синтезируется микробной клеткой лишь при наличии в окружающей среде субстрата активности данного фермента или же вещества, структурно сходного с этим субстратом. Ферменты, появляющиеся лишь при наличии субстрата, получили название индуцируемых в отличие от ферментов, образуемых клеткой вне зависимости от присутствия или отсутствия соответствующих субстратов в среде и получивших название конститутивных.

Затем было обнаружено, что штаммы с индуцируемым синтезом какого-либо фермента дают мутационно клетки и субштаммы с конститутивным синтезом этого же фермента, тогда как штаммы, конститутивные по ферменту, дают начало мутантным штаммам с индуцируемым синтезом. Существование подобных генов-регуляторов имеет большое адаптивное значение. Мутирование гена индуктивности в ген конститутивности делает данный биосинтез независимым от средового фактора, что может способствовать выживанию в одних условиях и препятствовать выживанию в других. Наоборот, мутирование гена конститутивного синтеза в ген индуцируемости избавляет микроб от синтеза ненужного фермента, что также может иметь значение для выживания. Что касается самого механизма индукции, то исследователи, изучившие это явление (Жакоб, Моно, Вольман и др.), подытожили свои наблюдения следующим образом: ген индуцируемости образует особое вещество — «репрессор», подавляющий продукт активности подведомственного гена структуры. Субстрат, способный расщепляться под действием фермента, образуемого структурным геном, реагирует с соответствующим репрессором, продуктом гена индуцируемости, и нейтрализует этот репрессор, что и активирует структурный ген. Поскольку теория репрессии и активации генов находится в состоянии становления и, несомненно, существенно изменится в ходе экспериментальной разработки, ограничимся лишь некоторыми выводами.

Несомненно, что у бактерий отбор по некоторым синтезам подхватил и закрепил мутации конститутивности, а по другим синтезам — мутации индуцируемости. По-видимому, в генотипе бактерий преобладают мутации, обеспечивающие конститутивный синтез. Однако у многоклеточных животных, в особенности у высших, в разных соматических клетках активны различные гены, и, таким образом, стабильность генотипа, стабильность генетического кода информации индивида дополняется гибкой системой активации и инактивации генов в онтогенезе. Можно думать, что закрепление генов индуктивности играло важную роль в переходе к многоклеточности и необходимой при этом дифференциации функций клеток, тканей и органов. Активация генов с индуктивным синтезом в клетках лимфоидной системы (малых лимфоцитах), по-видимому, имеет большое значение при образовании антител.

8. ПРОНИКНОВЕНИЕ В ТОНКУЮ СТРУКТУРУ ГЕНА И ПРОБЛЕМА КОДА

Основные данные по тонкому строению гена у фагов получены в результате исследований Бензера, проведенных им на фаге Т4 (Benzer, 1959).

Нормальная форма Т4 развивается как на штамме В кишечной палочки, так и на штамме К. У фага Т4 получено очень большое число мутаций типа rII, характеризуемых морфологией бляшек, образуемых ими на колониях штамма В, а главное — неспособностью расти на клетках штамма К. Было установлено, что мутанты rII способны расти нормально на штамме К, если бактерия одновременно заражается нормальным фагом Т4. Следовательно, мутанты rII не способны осуществить необходимую реакцию, которую за них и для них может выполнить в этой же клетке нормальный фаг. Мутации rII оказались расположенными примерно в одном и том же локусе хромосомы, причем если заразить клетку двумя разными мутантами из группы r II, то в некоторых комбинациях выщепляются единичные нормальные фаговые частицы.

В своем анализе Бензер исходил из предположения, что эти нормальные фаговые частицы возникают в результате рекомбинации между фагами с разными мутациями, причем пара мутантных фагов может дать нормальную фаговую частицу лишь в том случае, если в результате рекомбинации мутантный участок или корпускул и хромосомы фага с одной мутацией rII будет заменен гомогологичным «нормальным» участком или корпускулой из фаговой частицы, обладающей другой мутацией. Если же во взятой паре мутантных штаммов мутацией изменены одинаковые микроучастки хромосом или микрокорпускулы, то нормальная хромосома в результате рекомбинации восстановиться не сможет, а следовательно, при заражении клеток линии В двумя разными линиями фагов с мутацией rII не появятся фаговые частицы, способные размножаться на бактериях из штамма К.

Разрешающая способность метода была достаточно велика, так как позволяла устанавливать подобные рекомбинации, если они возникали с частотой, большей $1 \cdot 10^{-7} - 1 \cdot 10^{-8}$. Отобрав из приблизительно 2000 спонтанных мутаций 145 мутаций типа rII (не дающих спонтанных обратных мутаций и не способных к какому-либо росту на клетках К), Бензер провел обширные опыты заражения колоний парами разных мутантных штаммов и затем перенес результаты опытов на график, полагая, что у пары мутантов, не дающих фаговых частиц, возвращенных к норме, мутацией захвачены общие ультрамикроучастки хромосом. Появление нормальных фаговых частиц указывает на то, что одна мутация расположена либо правее, либо левее другой. Поведение новой мутации по отношению к 2—3 другим мутациям, определяющее место данной мутации на графике, позволяло предсказать ее поведение по отношению к любой уже локализованной. Результаты исследования огромного числа комбинаций и все многочисленные мутации rII замечательно уложились в линейную хромосомную схему, которую можно назвать картой гена r II. Она показывает, что в пределах гена имеется множество линейно расположенных частиц, способных самостоятельно мутировать и это мутационное изменение сводится к изменению одного или нескольких нуклеотидов, входящих в состав генного участка ДНК.

Возможность нарушения нормальной функции гена rII в результате мутаций, затрагивающих любую из сотни разных, линейно расположеных нуклеотидов или групп нуклеотидов, входящих в структуру этого гена, можно было объяснить тем, что это изменение инактивирующим образом меняет структуру одной или нескольких разных субмолекул фермента, необходимого для аутосинтеза в бактериальной клетке.

Например, для роста и размножения фага в клетке штамма К может требоваться ряд биохимических реакций, каждая из которых может быть управляема разными ферментами, кодированными совокупностью нуклеотидов гена rII. Отсутствия одного из этих ферментов достаточно для блокировки конечного результата — аутосинтеза фага. Но важно было установить, функционируют ли все нуклеотиды гена rII как нечто целое, или же ген rII состоит из нескольких автономно функционирующих частей. Действительно, было известно, что дефектная функция мутантного фага в клетке хозяина в случае одновременного заражения клетки и мутантным, и нормальным фагом может быть выполнена вместо мутантного фага нормальным фагом. Следовательно, гены нормального фага способны выполнить вместо дефектного гена мутантного фага какую-то биохимическую функцию, которая как бы обслуживает мутантный фаг и дает возможность размножаться мутантной частице. Естественно возник вопрос, способны ли функционально восполнить друг друга, взаимно комплементировать при одновременном заражении клетки два фага с разными мутациями, затрагивающими разные участки гена rII, по карте отдаленные друг от друга. Если ген rII состоит из двух независимо функционирующих участков А и Б, у одного мутанта изменен участок А, у другого — участок Б, то у первого будет нормально функционировать участок Б, у второго — участок А, а при условии независимого функционирования участков А и Б смогут размножаться оба фага; каждый мутант выполнит функцию, нарушенную у другого мутанта. Иными словами, оба мутантных фага смогут в клетке хозяина комплементировать друг друга. Проделав большое число исследований, Бензер установил, что ген rII состоит из двух независимых функциональных единиц, названных им цистронами.

Исследования Бензера, охватившие многие сотни мутаций, показали, что, по-видимому, уже изменение любого нуклеотида из числа около тысячи входящих в состав гена способно изменить ферментативную, антигенную, субстратную или формообразовательную роль молекулы, слагающейся под управлением гена. Таким образом, ген представляет собой обладающий специфической функцией участок хромосомы, слагающийся из цепи нуклеотидов молекулы ДНК. Рекомбинационной и мутационной единицей является пара нуклеотидов, функциональной единицей — цистрон. Механизм детерминирующей роли гена и роль РНК (рибонуклеиновой кислоты, служащей посредником в этой детерминации, в настоящее время усиленно изучаются и обсуждаются.

Демерец (Demerec, 1961) детально исследовал ген, управляющий образованием фосфатазы у штамма К кишечной палочки. Этот ген состоит примерно из 2000 нуклеотидов. Расстояние между двумя парами нуклеотидов составляет 3,4 Å, следовательно, вся протяженность гена около 7000 Å, или 0,7μ. Поскольку молекулярный вес ДНК фага Т2 составляет около 10^8, а молекулярный вес пары нуклеотидов—около 400, то всего фаг Т2 содержит $2{,}5 \cdot 10^5$ пар нуклеотидов и около 100 генов.

Ниренберг и Маттей (Nirenberg, Mathaii, 1961), синтезировав аналог РНК — полиуридин (образующийся в результате полимеризации из уридинтрифосфатов), обнаружили, что введение такого аналога РНК в бесклеточную систему, способную синтезировать белок, в присутствии смеси 20 аминокислот приводит к синтезу полипептидов, состоящих лишь из фенилаланиновых остатков.

Эта серия опытов была успешно продолжена в лаборатории Очоа (Speyer et al., 1962, а, б; Lengyel et al., 1962). Группа Очоа использовала в качестве субстрата бесклеточную систему, состоящую из извлеченных из кишечной палочки рибосом, гиалоплазмы, содержащей ферменты активации, и переносящую активированные аминокислоты РНК. В эту систему вводили различные аминокислоты и синтетические полинуклеотиды, полученные при помощи полинуклеотидфосфорилазы, содержащие два или три типа нуклеотидов с большей или меньшей пропорцией остатков уридиловой кислоты. Как уже упоминалось, РНК, содержащая только уридиловые остатки, вызывала образование пептидов, состоящих только из фенилаланина; РНК, содержащая уридиловые и цитидиловые остатки, обусловливала включение в пептиды фенилаланина, серина, лейцина, пролина и треонина; РНК, содержащая уридил и аденил, — включение в пептиды фенилаланина, тирозина, изолейцина и лизина.

Исследуя таким образом эффект синтетической РНК, содержащей комбинацию уридиловая кислота—гуаниловая кислота; уридиловая кислота—адениловая кислота — цитидиловая кислота; уридиловая кислота — цитидиловая кислота — гуаниловая кислота и т. д., группа Очоа установила характер триплетных комбинаций уридила (У), аденила (А), цитидила (Ц), гуанила (Г), определяющих позицию 19 аминокислот при синтезе белка. Хотя до сих пор неизвестна последовательность этих четырех кодирующих единиц в каждом триплете, к настоящему времени выяснено, что включение цистеина определяется триплетом, содержащим два уридила и гуанил (2У, 1Г) и т. д.

К началу 1962 г. был установлен аминокислотный код примерно 25 из 64 теоретически возможных триплетов нуклеотидов. Поскольку код в РНК имеет т. н. «вырожденный» характер, то каждой из 20 аминокислот может соответствовать несколько триплетов. Ниже приводится аминокислотный код на той стадии расшифровки, на какой он находился в результате работ лаборатории Очоа. Следует отметить, что и последующие эксперименты Ниренберга и его сотрудников подтвердили эти данные (табл. 3).

Предполагается, что установление последовательности оснований в пределах каждого триплета будет завершено сравнительно скоро. Чрезвычайно существенно, что описываемый код почти полностью совпадает с те-

Таблица 3

Триплетный код (на 1963 г.)

Аминокислота	Код триплета (последовательность нуклеотидов внутри триплета не установлена)
Аланин	1У 1Ц 1Г
Аргинин	1У 1Ц 1Г
Аспарагин	1У 2А (1У 1А 1Ц)
Аспарагиновая кислота	1У 1А 1Г
Цистеин	2У 1Г
Глутаминовая кислота	1У 1А 1Г
Глутамин	1У 1Ц 1А
Глицин	1У 2Г
Гистидин	1У 1А 1Ц
Изолейцин	2У 1А (1У 1А 1Ц, 1У 2А)
Лейцин	2У 1Ц (2У 1А; 2У 1Г; 1У 2Ц)
Лизин	1У 2А
Метионин	1У 1А 1Г
Пролин	1У 2Ц
Серин	2У 1Ц
Треонин	1У 2Ц (1У 1А 1Ц)
Триптофан	1У 2Г
Тирозин	2У 1А (1У 1А 1Ц)
Валин	2У 1Г
Фенилаланин	3У (2У 1Ц)

(В скобках указаны сочетания, быть может, тоже определяющие синтез данной аминокислоты).

ми данными по замене аминокислот, включаемых в белковую молекулу, которые получены на мутантах вируса табачной мозаики.

Это дает повод ряду ученых предполагать, что код, расшифровываемый в работах Очоа, возможно, окажется универсальным для всех живых существ, — от вируса и бактерии до человека включительно.

Таким образом, успехи биохимической генетики вплотную подвели человечество к распознаванию механизма синтеза белка: ДНК хромосомы представляет собой такую цепь оснований, в которой состав триплетов определяет характер одного аминокислотного звена образуемой полипептидной цепи. Последовательность триплетов определяет, таким образом, последовательность аминокислот в полипептиде.

Теория Уотсона — Крика в сочетании с некоторыми данными цитологии позволяет, по-видимому, весьма просто решить одну из загадок живой природы: превращение дифференцированной, завершающей свой цикл онтогенетического развития яйцеклетки в клетку с огромной потенциальной способностью к стремительному делению и дифференциации (В. П. Эфроимсон, 1960, 1961). Как оказалось, яйцеклетка получает от матери, помимо одного гаплоидного набора хромосом, запасы ДНК и ее производных, которые в яйце распадаются до прогенных элементов — нуклеотидов. В силу этого в цитоплазме яйцеклетки в готовом виде имеются большие запасы основных материалов, необходимых для синтеза дочерних хромосом. Аппараты снабжения яйцеклетки прогенными материалами весьма разнообразны: яйца у некоторых насекомых содержат прогенные вещества в количестве, достаточном для синтеза десятков тысяч ядер, у некоторых птиц — для многих десятков миллионов. Весьма вероятно, что дифференцированное распределение этих запасов прогенных веществ в яйцеклетке в значительной мере определяет различия в темпах деления клеток, в размерах клеток, а следовательно, и основные черты начальных этапов дифференциации эмбрионов.

9. УСПЕХИ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

а) Общая генетика человека

Одновременно с проникновением генетики в цитохимию и микробиологию шло проникновение генетики в медицинские науки.

Исследования генетики человека, семейств и популяций, исследования потомства браков между родственниками и в первую очередь одно- и двуяйцевых близнецов установили очень важную роль наследственных факторов в возникновении различных наследственных аномалий.

В отличие от двуяйцевых близнецов, образующихся благодаря одновременному оплодотворению двух яйцеклеток, наследственно сходных не более чем братья — сестры, однояйцевые близнецы образуются вследствие развития двух индивидов из бластомеров, возникающих из одного оплодотворенного яйца, и поэтому они наследственно идентичны. Благодаря одновременности рождения, тождественности семейно-бытовых и социальных условий, условия среды для близнецов довольно сходны, и повышенное сходство между однояйцевыми близнецами по сравнению с двуяйцевыми обусловлено почти всецело тождественностью наследственных факторов у обоих близнецов. Сходство демонстрируется, в частности, обзором данных по близнецам, опубликованным Джедда (Gedda, 1951), со списком литературы более 7 000 названий, а также материалами книги И. И. Канаева «Близнецы» (1959).

Сравнительные исследования большого числа пар одно- и двуяйцевых близнецов показали главенствующую роль наследственных факторов в развитии очень большого числа заболеваний и дефектов. Чрезвычайно велика роль наследственных факторов при таких болезнях, как шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, составляющих около половины случаев всех психических заболеваний, многие виды идиотии, имбецильности, дебильности и т. д. и т. п. Приведем некоторые цифровые данные. Частота резко выраженной шизофрении составляет приблизительно 1 : 1000, хронического маниакально-депрессивного психоза — около 1 : 1500. В странах, где уничтожены массовые инфекции, общая частота тяжелого врожденного слабоумия среди новорожденных выражается величиной порядка более 0,4%, но постепенно снижается с возрастом вследствие высокой смертности детей с этим дефектом. Около половины случаев имеет наследственную этиологию (акроцефалия, эпилоя, нейрофиброматоз, гаргойлизм, амавротическая идиотия, церебральная диплегия, микроцефалия, фенилкетонурия, синдром Дауна и др.).

Так, например, Лами и др. (Lamy et al., 1961) указывают, что во Франции около 0,5% младенцев (в том числе и мертворожденных) имеет тот или иной дефект ЦНС; из них выживает около 40%. Общее число энцефалопатов во Франции около 50 000. Среди болезней ЦНС не хромосомной, а генной этиологии важное место занимают тяжелые дефекты липидного обмена, в том числе амавротические идиотии, болезнь Нимана — Пика, болезнь Гоше; очень редкое врожденное отсутствие **β-липопротеинов** и ряд лейкодистрофий, болезни аминокислотного обмена (в первую очередь фенилкетонурия), болезни углеводного обмена (галактоземия, фруктозурия, гликогенозы, гаргойлизм), гипербилирубинемия, болезнь Вильсона, нейрофиброматоз, туберозный склероз, ангиоматоз, болезнь Гиппель—Линдау, акроцефалосиндактилия, дизостозы, аниридии, болезнь Литтля, синдром Ларсона, синдром Лауренс—Муна—Бидля. К энцефалопатиям можно отнести и болезнь Дауна.

Около половины случаев слепоты имеют наследственную этиологию (ретинобластома, аниридия, микрофтальм и др.), а частота ранней наследственной рецессивной глухонемоты составляет около 0,02% (Северная Ирландия).

Эти данные касаются лишь очень тяжелых наследственных заболеваний. Однако основное «генетическое бремя» составляют не четкие аномалии и дефекты, а мутации, вызывающие гораздо менее заметные отклонения от нормы. Например, по некоторым расчетам Мазера, наследственно обусловлено около половины случаев понижения умственных способностей ниже того предела, который допускает обучение в нормальных школах.

Рид (Reed, 1955) в своей сводке «Медико-генетическая консультация» приводит список более 100 широко распространенных наследственных дефектов.

С. Н. Давиденков (1947) в своей замечательной работе «Эволюционно-генетические проблемы невропатологии» описывает более сотни наследственных аномалий нервной системы. Известно более 100 различных наследственных аномалий кожи, а также более сотни разных наследственных поражений скелета. Громадное количество родословных, иллюстрирующих наследование более 1500 наследственных аномалий, болезней и предрасположений к ним, приводит Турэн (Tourain, 1955). Большой материал содержит книга Вершуера (Verschuer, 1959).

Эти данные характеризуют ущерб, который наносит человечеству непрерывное изменение наследственных факторов, вызываемое нормальным мутационным процессом, и раскрывают опасность, грозящую человечеству в случае усиления этой «порчи» в результате испытаний атомного оружия, не говоря уже о его военном применении.

Но генетика человека не ограничилась чисто описательной констатацией наследственной этиологии того или иного заболевания. Проникая в механизм реализации наследственной особенности, она дает и действенные методы профилактики и лечения.

Так, генетические исследования сыграли решающую роль в разработке методов профилактики и лечения гемолитической болезни новорожденных, болезни, наследственную этиологию которой долгое время даже не подозревали.

В опытах изучения серологического сродства между человеком и различными обезьянами было обнаружено, что сыворотка кроликов, иммунизированных эритроцитами обезьяны Macacus rhesus, агглютинирует эритроциты приблизительно 85% людей, принадлежавших к белым расам человека, тогда как около 15% имеют эритроциты, не агглютинирующиеся антирезусной сывороткой. Оказалось, что наличие соответствующего антигена наследуется (доминантно). Было установлено, что гемолитическая желтуха развивается почти исключительно у резусположительных младенцев, родившихся в браке резусотрицательной матери с резусположительным отцом, и что у матери больного ребенка обнаруживаются антитела к резусфактору; мать иммунизируется к резус-антигену в ходе предшествующих беременностей или в результате переливания резусположительной крови. На основании этих данных, показавших, что гемолитическая болезнь новорожденного объясняется повреждением его эритроцитов материнскими антителами, была разработана система профилактики и лечения этого заболевания, поражающего в Европе и США около 0,4% младенцев.

Основой профилактики и лечения является ранняя диагностика резусположительности мужа и резусотрицательной матери, определение резус-антител в ходе беременности и тщательное наблюдение, позволяющее произвести при тяжелой угрозе кесарево сечение или, гораздо чаще, срочное заменное переливание крови угрожаемому младенцу. Раннее заменное переливание крови выводит из организма новорожденного поврежденные эритроциты и продукты их распада. В результате распознания наследственной этиологии и механизма развития эритробластоза удалось в десятки раз снизить смертность от этой болезни.

В дальнейшем выяснилось, что значительная доля спонтанных абортов у человека обусловлена несовместимостью матери и плода по группам крови АВО, которая сказывается на гораздо более ранних стадиях беременности, чем несовместимость по резус-фактору. По ориентировочным подсчетам, около 20% зачатий заканчивается абортом вследствие наследственной несовместимости матери и плода, около 6—7% — вследствие хромосомных аберраций (см. ниже). Огромное, быстро растущее значение приобретает биохимическая генетика человека.

Последовательное применение принципа ген-фермент дало возможность выяснить патологический механизм ряда наследственных дефектов обмена у человека и точно показать, блокада образования какого именно фермента или этапа биосинтеза лежит в основе таких болезней человека, как фенилкетонурия, алкаптонурия, тирозиноз, альбинизм, гепатолентикулярная дегенерация, гемофилия, цистинурия, гликогеноз, галактоземия, акаталаземия, различные формы наследственного кретинизма или различные формы адреногенитального синдрома, серповидноклеточная анемия и др.

Создается представление о молекулярных болезнях, а к концу 50-х годов формируется новая дисциплина — биохимическая генетика человека, отраженная в ряде фундаментальных сводок, среди которых на первое место следует поставить сводку «The metabolic basis of inherited disease» (1960) со списком литературы более 5000 названий. Хотя сам дефектный ген человека пока недоступен прямому лечебному воздействию, появились специфические способы профилактики и лечения наследственных болезней.

Прочность связи между генетикой и биохимией в области медицины гарантируется необходимостью раскрытия механизма реализации более 1500 уже известных наследственных аномалий человека, конкретная биохимическая сущность подавляющего большинства которых еще недостаточно изучена.

б) Хромосомные болезни, ДНК и канцерогенез

Исследования цитогенетики человека в норме и при опухолеобразовании, блестяще начатые А. Г. Андресом в 40-х годах, не были доведены до конца, и основные успехи в этой области реализовались двумя десятилетиями позднее.

Разработка методов культур клеток костного мозга и культур лейкоцитов периферической крови наряду с применением колхицина для остановки митоза на стадии, удобной для изучения, позволила с большей точностью изучить нормальные и аномальные хромосомные комплексы человека. Утверждение стандартной международной системы описания хромосом в виде идиограммы, в которой хромосомы расположены попарно в ряд, в порядке убывающей величины, с нумерацией от 1 до 22, с выделением половых хромосом, расчистило дорогу для поистине интернационального изучения хромосомных комплексов в опухолевых клетках. Установлена хромосомная этиология большого числа «спорадических» болезней человека, наследственная природа которых в недавнем прошлом даже не предполагалась.

Нерасхождение половых хромосом при образовании половых клеток, ведущее к тому, что в оплодотворенном яйце оказывается одной половой хромосомой больше или меньше против нормы (моносомия или трисомия), вызывает развитие трех весьма нередких типов конституциональных аномалий, а именно синдрома Клайнфельтера (мужского евнухоидизма с тупоумием и хромосомной формулой XXY) и двух синдромов женского недоразвития, синдрома трисомии-X (XXX) и синдрома Шерешевского—Тернера (XO). Вскоре были обнаружены еще более поразительные и более резкие отклонения от нормы, а именно вариант синдрома Клайнфельтера с 48 хромосомами, в том числе XXYY, и обусловливающий тяжелую форму синдрома Клайнфельтера XXXY (48 хромосом) и XXXXY (49 хромосом) с идиотией вместо тупоумия. Многие случаи гермафродитизма или интерсексуальности обусловлены тем, что на первых делениях дробления оплодотворенного яйца происходит нерасхождение или утрата одной из половых хромосом и аберрантная эмбриональная клетка передает аномалию всем дочерним клеткам. В результате развивается организм, ткани которого разнятся по хромосомному комплексу.

Были описаны мозаики типа XXY/XX, XO/XX, XXX/XO, XO/XY и др. с соответствующими явлениями гермафродитизма. Нередкий среди младенцев тягчайший синдром Дауна обусловлен нерасхождением малых хромосом при редукционном делении яйцеклетки: отсутствие (нуллосомия) хромосомы № 21 в гаплоидном наборе яйцеклетки вызывает гибель эмбриона, тогда как наличие двух этих хромосом ведет после оплодотворения к образованию организма, трисомного по этой хромосоме, у которого и развивается болезнь Дауна.

Обнаружилось, что четкий, специфичный комплекс уродств, в подавляющем большинстве случаев летальных на эмбриональных стадиях, характерен для трисомии по более крупным хромосомам — № 16—20 и самой маленькой хромосоме — № 22. Нерасхождение половых хромосом происходит в среднем в одной яйцеклетке на 400, а нерасхождение хромосомы № 21 — в одной на 350. Нерасхождение любой из остальных хромосом, происходящее, вероятно, с такой же частотой, но не обнаруживаемое вследствие гибели моносомиков и трисомиков на эмбриональной стадии, вызывает гибель 5—7% общего числа эмбрионов человека. Частота синдрома Дауна резко повышается с материнским возрастом, в особенности после 35 лет.

Выяснилась высокая частота возникновения транслокации (переноса части одной хромосомы на другую хромосому) и делеций (выпадение участков) хромосом. Транслокации и делеции малых участков хромосом пока неуловимы в силу недостаточного совершенства техники кариологического анализа. Но эти аберрации могут возникать при делении соматических клеток, и, очевидно, что организм в силу частого возникновения хромосомных мутаций должен был бы представлять собой мозаику генотипически разнородных тканей и что однородность генотипа клеток организма поддерживается лишь непрерывным избирательным вытеснением мутантных соматических клеток нормальными клетками.

Открытие роли лишних хромосом или нехваток хромосом в этиологии большого числа конституциональных аномалий прочно связало медицину с цитогенетикой. В 50-х годах цитогенетика стремительно проникает в онкологию. Наряду с установлением огромной этиологической роли гаметических хромосомных аномалий в дефективном эмбриональном развитии и в конституциональных дефектах стала выясняться важная роль хромосомных аномалий, соматических клеток и соматического отбора в развитии злокачественных опухолей.

Исследования Макино и др. (Makino S. et al., 1959), Ноуэлла и Хунгерфорда (Nowell, Hungerford, 1960), Бейки и др. (Baikie A. et al., 1960, 1961) и их сотрудников показали, что опухолевые клетки имеют, как правило, аномальные хромосомные комплексы и что в ходе канцерогенизации идет интенсивнейшая конкуренция между клетками разного кариотипа и генотипа. При изучении кратковременных культур лейкоцитов периферической крови у больных хроническим миелолейкозом обнаружено, что бóльшая часть лейкоцитов имеет ядро с одной делетированной хромосомой № 21. Следовательно, возникшая в прошлом мутантная кроветворная клетка с делетированной хромосомой приобрела такую способность к ускоренному размножению, что ее потомство в значительной мере вытеснило нормальные миелобласты или миелоциты.

Бейки и сотрудники, кариологически изучая лейкоциты у больных острой лейкемией, нашли у многих больных клетки с характерной для больного хромосомной аберрацией. Избирательное размножение потомства клетки, несущей какую-либо хромосомную абберрацию, характерно и для многих плотных опухолей. Мутации, захватывающие малые участки хромосом, еще не обнаруживаются нынешними кариологическими методами, но с усовершенствованием техники исследования наличие характерной хромосомной аберрации выявится во многих раковых опухолях. Таким образом, действие отбора на мутантные клетки сомы, несомненно, играет важную роль в появлении клетки, способной к ускоренному, злокачественному росту и размножению. Очевидно, что для того, чтобы в одном ряду нисходящих клеточных поколений произошло несколько мутаций, необходимо предварительное размножение исходной мутантной клетки и образование популяции надкритической численности, в которой бы с достаточной вероятностью возникала следующая канцерогенизирующая мутация. Поскольку межклеточный отбор интенсифицируется в тканях, усиленно пролиферирующих под действием гормона, с мутационной теорией канцерогеноза согласуются и данные о канцерогенном действии гормональной гиперстимуляции. С мутационной теорией хорошо согласуются также данные о канцерогенности различных мутагенов, в частности ионизирующих излучений. Канцерогенез никогда не выступает сразу после облучения, и это показывает, что клетка приобретает раковые свойства лишь после нескольких мутаций.

До последнего времени не укладывались в мутационную теорию канцерогенеза сведения о многочисленных заболеваниях раком вирусной этиологии; эти данные после выделения вирусов лейкемии у мышей и в особенности после работы Тулан с сотрудниками (Toolan H. W. et al., 1960), обнаружившей существование вирусного фактора и в плотных опухолях, уже нельзя было игнорировать. Настоятельно требовалось создание единой концепции, объединявшей данные о роли соматического мутирования, о межклеточном отборе, о наличии особых блокад обмена в опухолевых клетках и о достоверно вирусной этиологии большого числа опухолей животных и человека.

Основанием для объединения разнороднейших данных в единую концепцию канцерогенеза стали следующие данные: 1) установление единой природы наследственного вещества (ДНК и РНК) человека, животных и вирусов; 2) материалы, по которым быстрые темпы деления эмбриональных клеток обусловлены наличием в яйцеклетке очень больших запасов нуклеотидов, т. е. ДНК, распавшейся до уровня предшественников; следовательно, для быстрого размножения клетки необходим аппарат, обеспечивающий наличие запасов ДНК или запасов ее предшественников; 3) работы, обнаружившие, что вирус у животных с опухолью Шопа или некоторыми другим опухолями очень слабо размножается именно в опухолевых клетках и, наоборот, очень сильно размножается и сохраняет инфекционность в неопухолевых, неразмножающихся клетках.

На этом основании было высказано предположение, что вирусы, организмы, специализированные на синтезе ДНК (или РНК), в опухолевых клетках отдают продукты своего синтеза на построение хромосомного вещества клетки-хозяина, снимая, таким образом, с клетки лимитирующий ее размножение недостаток прогенных веществ. Эту концепцию подтверждают и данные биохимии, по которым пурины и пиримидины, катаболизируемые и выводимые из нормальной клетки, в опухолевой клетке удерживаются и вновь используются для построения хромосом клетки. С концепцией о потреблении продуктов вирусного синтеза раковой клеткой согласуется как слабая инфекционность большинства канцерогенных вирусов, так и подчиненность вирусного обмена клеточному обмену, характерная для раковых опухолей. Разумеется, ускорение размножения соматической клетки и развитие злокачественности могут быть лишь в том случае, если соматические мутации совместно с вирусом приводят к достаточной автономизации процесса размножения. Изложенная общая теория канцерогенеза (Эфроимсон, 1961) в настоящее время опирается на большое число косвенных доказательств, и игнорирование общегенетических представлений в решении проблемы канцерогенеза едва ли возможно.

Таким образом, генетика и цитогенетика оказались тесно связанными с онкологией. Независимо от этих данных развитие экспериментальных методов выявило необходимость проведения основных онкологических исследований на стабильных линиях лабораторных животных с наследственно-детерминированным предрасположением к опухолеобразованию. Высокая генетическая детерминированность большого числа болезней нервной системы, органов чувств, внутренних органов, детских болезней и болезней старческого возраста тесно связали учение о наследственности с неврологией, офтальмологией, педиатрией, геронтологией и со всеми другими медицинскими дисциплинами. Обнаружение большого числа наследственных болезней эндокринной системы и, в частности, роли аномального набора половых хромосом в аномалиях развития половых желез приводит к тесному контакту генетики и эндокринологии.

в) Генетика и механизмы образования антителоподобных молекул

Параллельно проникновению генетических представлений в онкологию шло и их вторжение в иммунологию. Уже размышление над бесчисленными фактами моногибридного наследования резистентности сортов культурных растений по отношению к штамму облигатного паразита-гриба могло бы показать, что в этих случаях вопрос о взаимоотношении хозяин—паразит решается на биохимическом уровне в соответствии с формулой один ген — одно вещество и что изменение гена макроорганизма так или иначе лишает гриб необходимого ему субстрата хозяина. Несомненно, что паразитический микроб под давлением отбора эволюционирует в направлении все большей специализации по отношению к хозяину, и в результате этого процесса фермент паразита становится все более специфичным к расщепляемой им и необходимой паразиту молекуле организма-хозяина. Поэтому мутационное изменение гена хозяина, меняющее структуры той молекулы, которая являлась субстратом активности какого-либо микробного фермента, дает организму хозяина иммунитет к паразиту, подхватывается отбором и широко распространяется среди особей вида-хозяина. Этот тип наследственного иммунитета играет, например, большую роль во взаимоотношениях между сортами культурных растений и ржавчинными грибами.

Но эта концепция могла приобрести убедительность и универсальность лишь после ее объединения с данными о резистентности по отношению к малярии, имеющейся у носителей доминантных аномалий строения гемоглобина. Прямые данные о такой резистентности имеются в настоящее время лишь в отношении носителей талассемии, серповидноклеточности и гемоглобина С, но данные о географическом распространении и популяционная динамика не оставляют сомнения в том, что аналогичную резистентность к Plasmodium falciparum создают и другие, широко распространенные в малярийном поясе мутации гемоглобина (С, D, Е, Т и др.).

Изучение различий в химическом строении этих гемоглобинов, показавшее, что в большинстве случаев отличие от нормы сводится к замене всего лишь одной из 300 аминокислот глобина другой аминокислотой, привело к появлению совершенно нового представления, что мутантно измененный гемоглобин именно в силу слабого отклонения своей структуры от нормы (лишь в одном из реактивных участков) может действовать в качестве аналога нормальной гемоглобиновой молекулы: фермент паразита, в ходе эволюции специализированный на расщеплении молекулы нормального гемоглобина человека (в основном субстрате жизнедеятельности плазмодия), нормально конъюгирует с мутантно измененной молекулой, но в силу ее нерасщепления оказывается блокированным.

Эта концепция объяснила как чрезвычайно быструю эволюцию глобиновых цепей гемоглобина, так и наследственный полиморфизм большого числа видов животных по глобинам гемоглобина. Более того, эта концепция объяснила колоссальный, требующий интенсивнейшего действия естественного отбора наследственный полиморфизм видов животных и человека по генам крови, генам белков крови, трансферринам и гаптоглобинам, по генам тканевых антигенов, обусловливающим тонкие структурные изменения белков, полисахаридов, мукополисахаридов.

Поскольку молекула макроорганизма, к расщеплению которой адаптирован фермент микроба, в результате мутирования управляющего гена может превратиться в молекулу-аналог, конкурентно реагирующую с ферментом микроба, с избирательно блокирующим эффектом, очевидно, что эта система обеспечивает наличие у макроорганизма большого числа унаследованных антителоподобных молекул. Если же такие молекулы не унаследованы макроорганизмом, то молекула-субстрат может превратиться в молекулу-блокатор в результате соматического мутирования. Приспособление паразитарного фермента к расщеплению определенных молекул макроорганизма и вытекающая отсюда возможность мутационного превращения молекулы-субстрата в молекулу-блокатор дают новое обоснование теории приобретенного иммунитета, сформулированной Бернетом (Burnet, 1959), и позволяет связать единой концепцией ряд явлений наследственного и приобретенного иммунитета, по-новому освещая проблему возникновения молекулы антител.

Частота и распространенность мутационного преобразования белка-субстрата в белок-блокатор показывают, что это преобразование является одной из первых линий обороны макроорганизма от микроба; накопление таких мутаций в ходе эволюции обеспечивало образование многочисленных и разнородных молекул с антителоподобными свойствами. Закрепление таких мутаций в генотипе было той основой, на которой в ходе эволюции возникла реакция избирательной активации гена-продуцента блокирующего белка в лимфоидной клетке и размножения лимфоидной клетки после встречи с белком паразита, реакции, ведущей к количественному усилению продукции молекул, обладающих свойствами антитела.

Стимулированные клетки дают через некоторое число делений крупную популяцию клеток, продукция которыми соответствующего антитела достигает величин, обеспечивающих инактивацию и осаждение больших количеств антигенных материалов.

По клонально-селекционной теории Бернета, на основе которой были получены экспериментальные данные об избирательном размножении клеток-продуцентов антитела после введения соответствующего антигена, само появление молекулы со свойством антитела представлялось случайным результатом соматического мутирования. Этот слабый пункт теории Бернета устранен изложенными соображениями, по которым полипептид—субстрат действия микробного фермента—может закономерно превращаться мутационным путем в блокатор — нейтрализатор этого фермента.

Данные о закономерно мутационном преобразовании белков макроорганизма в специфические блокаторы и создание генетической теории приобретенного иммунитета демонстрируют значение эволюционно-генетических принципов ненаправленного мутирования и направленного отбора для решения важных проблем иммунологии.

г) Генетические механизмы лучевой болезни

Установление огромной чувствительности генных аппаратов к ионизирующим излучениям по сравнению с цитоплазматическими привело к тому, что генетика стала основой радиационной биологии, общей и медицинской.

Опыты Б. Л. Астаурова, показавшие, что яйцо шелкопряда без вреда выносит дозы до полумиллиона рентгеновских единиц, при условии замены облученного ядра необлученным, задолго до актуализации проблемы лучевой болезни установили, что именно ядро клетки является наиболее чувствительной частью ее при облучении. Цитоплазма в сотни и, вероятно, в тысячи раз менее чувствительна к облучению, чем ядро. Дальнейшие цитогенетические исследования показали, что лучевые поражения ядра имеют генетический характер и что наибольшей радиационной чувствительностью обладают делящиеся ядра. В ходе последующих делений ядра радиационное слипание хромосом ведет к разрывам хромосом, к массовому появлению аберративных хромосомных комплексов сред потомства тех клеток, которые не погибли сразу после облучения, но были им повреждены.

Повышенная радиационно-генетическая чувствительность клеток, находящихся в стадии митоза, и клеток тканей с повышенной митотической активностью в огромной мере определяет развитие клиники лучевого поражения, а понимание управляющей роли генетического аппарата указывает пути к ослаблению и лечению лучевого поражения.

Летальные и сублетальные облучения вызывают массовую гибель клеток, застигнутых в любых стадиях митоза. Действие облучения проявляется в связи с этим в первую очередь на быстро размножающихся тканях, в которых особенно часто возникают хромосомные аберрации.[1] Гибнут кровотворные клетки костного мозга, а также крипты эпителия кишечника. В последнем случае это приводит после нормального сбрасывания старых эпителиальных клеток кишечника к обнажению подлежащих слоев тонкого кишечника с последующей утерей воды и электролитов и даже бактериемией. В итоге гибели быстро делящихся лейкопоэтических клеток развивается лейкопения. Гибель мегакариоцитов вызывает тромбоцитопению, а падение числа безъядерных, и потому радиационно очень устойчивых) эритроцитов обусловлено в некоторой мере кровотечениями (падение свертываемости крови вследствие тромбоцитопении и выделения больших количеств гепарина клетками печени), но главным образом вторичным физиологическим повреждением эритроцитов.

---

[1] Радиационное поражение клетки осуществляется не только путем непосредственного изменения гена или хромосомы под влиянием ионизации, но и в результате миграции активных свободных радикалов, обладающих свойствами перекисей. Поэтому радиационная чувствительность клетки определяется не только той стадией (интеркинеза или деления), на которой она застигнута облучением, не только тем, предстоит ли ей интенсивное деление в будущем, но и физико-химическим строением клетки, например отсутствием или наличием ферментов или структур, обезвреживающих активные радикалы. Отсутствие каталазы, в частности, объясняет высокую радиационную чувствительность роговицы.

Ослабление иммунных реакций вызвано гибелью клеток, продуцирующих антитела, а появление лучевых антигенов — массовым распадом клеток.

Пониманию лучевой болезни как процесса, в основном первично обусловленного массовым мутированием клеток сомы под действием облучения, на первый взгляд противостоит сильнейшее ослабление заболевания, если часть кроветворной ткани была при облучении экранирована или после облучения животному были введены неповрежденные кроветворные клетки донора. Но в обоих случаях, как известно, неповрежденные кроветворные клетки (собственные или чужие) приступают к быстрому размножению и полностью заполняют все участки кроветворения. Экранирование участка костномозговой ткани при облучении или введение донорских кроветворных клеток настолько ослабляют все проявления лучевого поражения, в том числе и локальные, что летальный эффект достигается лишь при дозах, почти в 2 раза превышающих дозы, которые летальны при неэкранировании участка кроветворной ткани или если в дальнейшем не вводятся донорские кроветворные клетки.

Эти факты длительно препятствовали широкому признанию мутационной природы лучевой болезни, так как введение кроветворных клеток, разумеется, не может излечивать мутантные клетки крипт кишечника и других органов, разрушаемых облучением.

Но цитогенетический анализ показал, что при малых и умеренных облучениях в облученных тканях процент клеток с хромосомными аберрациями вскоре начинает падать в силу того, что клетки с неповрежденным хромосомным комплексом, размножаясь быстрее пораженных, вытесняют и заменяют их. Для быстрого темпа размножения клеток (как было показано на примере эмбриональных клеток) необходимы большие запасы нуклеотидных предшественников ДНК. Простой подсчет показывает, что сублетальные и летальные облучения лишают клетки сомы основного источника этих предшественников. Костный мозг, первым погибающий под влиянием массовых радиационных мутаций, наряду с общеизвестной кровотворной функцией выполняет и другую.

При продолжительности жизни эритроцита 120 дней, при общем объеме крови у человека около 4 л и наличии в 1 мм^3 крови 5 000 000 эритроцитов для поддержания уровня эритроцитов в крови костный мозг вырабатывает ежедневно около $2 \cdot 10^{11}$ эритроцитов. При созревании эритрона ядра или продукты их деградации выбрасываются в кровоток, в который, следовательно, ежедневно поступает около 1 г нуклеотидного материала в пересчете на ДНК. Таким образом, костный мозг играет для клеток сомы ту же роль поставщика веществ, исходных для синтеза ДНК, какую играют питающие клетки по отношению к яйцеклеткам.

Гибель кровотворных клеток в результате облучения означает, таким образом, не только прекращение образования форменных элементов крови, но и прекращение поступления в общий кровоток значительных количеств продуктов распада ДНК, которые при нормальном функционировании костного мозга обеспечивают возможность нормального синтеза ДНК в уцелевших клетках облученного организма, т. е. в тех клетках, которые должны своим размножением заменить клетки, поврежденные облучением.

Представление именно о такой роли ДНК костного мозга пока подтверждается данными о положительном действии при лучевой болезни инъекций веществ, богатых ДНК. Изложенное понимание основных механизмов лучевой болезни указывает на некоторые пути ослабления и лечения лучевого поражения.

Концепция, по которой летальность радиации обусловлена именно ее мутантным действием на делящиеся клетки, блестяще подтвердилась в опытах экстракорпорального облучения всей периферической крови крысы большими дозами ионизирующего излучения [Пеллерен и др. (Pellerin et al., 1960)]. Оказалось, что облучение всей крови вне организма дозами до 700 000 р, т. е. в 1000 раз превышающими летальную, не приносит существенного вреда.

10. ЭВОЛЮЦИОННАЯ ГЕНЕТИКА

Если генетика уже в начале своего развития оказалась органически слитой с цитологией, то на протяжении всей первой четверти XX века генетика оказывала лишь малое влияние на развитие эволюционных представлений. Совершенно неудачной была попытка Де Фриза (1901) свести эволюцию к процессу возникновения мутаций. Эфемерной оказалась также высказанная Бэтсоном в 1915 г. идея, что эволюция происходит на основе мутационного разрушения первичного набора генов. Морган немедленно опроверг эту идею ссылкой на то, что лишь часть мутаций представляет собой разрушение гена, тогда как наряду с этими разрушениями имеются очень многообразные мутационные изменения генов.

Современные представления о роли мутации и хромосомной генетики в эволюции начали слагаться лишь во второй половине 30-х годов, когда классическая статья С. С. Четверикова (1926) и обширные исследования его школы показали, что под покровом внешней однородности свободноживущие группы животных несут в себе гигантский запас рецессивных мутаций. Этот мобилизационный фонд наследственных изменений поддерживается возникновением все новых и новых мутаций и поставляет под действие отбора чрезвычайно широкий спектр разнообразнейших, разнонаправленных наследственных изменений, на основе которых отбор, естественный или искусственный, создает новые формы.

Стремительное развитие генетики не могло не оказать большого влияния на ряд смежных наук. Установление роли хромосом как носителей наследственных факторов на полстолетия определило основные пути развития цитологии. Сравнение карт хромосом, составленных на основании гибридологического анализа и путем цитологического изучения гигантских хромосом клеток слюнных желез у различных видов, подвидов и популяций рода дрозофилы, позволило непосредственно под микроскопом, визуально установить, что под влиянием отбора, действующего с очень большой интенсивностью, имеют место быстрое распространение и закрепление в популяциях, подвидах и видах большого числа перестроек генного и хромосомного материала.

Были раскрыты процессы, вызывающие удвоение хромосомного комплекса половой клетки, и показано очень большое значение этого удвоения (полиплоидности) в эволюции растений. Интенсивное действие естественного отбора на генные мутации, а также на некоторые типы хромосомных перестроек, распространение и закрепление ряда мутаций в ходе естественного отбора, а также при видообразовании были продемонстрированы на множестве объектов из растительного и животного мира. Создалась новая дисциплина, опирающаяся на данные цитологии,— эволюционная генетика, проникнутая идеей о разнообразии возникающих мутаций, дарвиновским представлением о всемогуществе отбора и определяющем направление отбора действии факторов внешней среды.

Общепринятое в додарвиновский период представление, что эволюция происходит в результате унаследования потомством благоприобретенных признаков, возникших в процессе индивидуального развития под прямым действием условий жизни, длительно удерживалось в биологии. Сторонником этого представления стал кратковременно также И. П. Павлов, когда в опыте одного из его сотрудников выявилось, что потомство мышей, у которых вырабатывался условный рефлекс, в нисходящих поколениях обучалось все быстрее и быстрее этому рефлексу; однако И. П. Павлов не ограничился этим наблюдением и, проведя контрольные опыты, убедился, что прогрессирующее сокращение времени, необходимого для выработки рефлекса у потомков обученных мышей, всецело объясняется быстрым совершенствованием самой применяемой методики выработки рефлекса. Потомство необученных мышей при новых методах вырабатывало условный рефлекс так же быстро, как и потомство обученных. После этого И. П. Павлов решительно отмежевался от теории наследования благоприобретенных свойств («Правда» от 13/V 1927, № 106). В знак своего признания огромного значения открытий Менделя И. П. Павлов поставил Г. Менделю бюст в Колтушах, а в речи над могилой своего сына, умершего от рака, пророчески предсказал, что именно менделевская генетика раскроет загадку рака и избавит человечество от этого бедствия («Известия» от 2/XI 1935).

Последующая проверка решительно опровергла и другие опыты, в которых на первый взгляд демонстрировалось наследование свойств, благоприобретенных в ходе индивидуального развития. Особенно прочно и долго представление о наследовании благоприобретаемых свойств удерживалось в микробиологии, где это представление находило опору в чрезвычайной пластичности микробов по отношению к внешним условиям и в быстроте их наследственного приспособления к внешним факторам, примером чего являлось, в частности, быстрое «привыкание» микробов к антибиотикам. Теория прямого приспособления долгое время могла претендовать в микробиологии на не меньшую убедительность по сравнению с генетической теорией, объяснявшей «привыкание» огромной численностью микробных популяций, большой частотой ненаправленного мутирования и чрезвычайно интенсивным отбором на устойчивость.

И здесь решение дало применение нового экспериментального метода, а именно метода «копирующих посевов» или «копирующих пластинок». Этот метод, введенный Ледербергом и его сотрудниками, заключается в том, что при помощи натянутого на круглую подставку куска бархата, нити которого являются как бы тысячами постоянно ориентированных друг по отношению к другу игл, бактерий с индивидуальных колоний в исходной чашке Петри переносят на другую чашку Петри или ряд чашек Петри, на которой (или которых) все дочерние колонии-копии располагаются на тех же местах, на которых располагаются соответствующие исходные материнские колонии. При воздействии антибиотика на достаточно обширную серию первичных колоний, как правило, обнаруживается одна — две колонии, устойчивые к антибиотику. Вопрос о том, возникла ли устойчивость к антибиотику в результате прямого приспособления к нему, т. е. в результате адекватного изменения наследственности под влиянием внешнего фактора, или возникла до воздействия антибиотика, независимо от него, можно проверить на копии устойчивой колонии, находящейся на второй чашке Петри, не подвергавшейся воздействию внешнего фактора.

Обширные исследования (метод копирующих посевов позволил изучать десятки и сотни миллионов колоний-копий) показали, что клетки колонии-копии неизменно оказываются тоже наследственно устойчивыми к антибиотику. Отсюда ясно, что наследственная адаптация у бактерий возникала до воздействия антибиотика, следовательно, не в порядке адекватного изменения в ответ на действие внешнего фактора, а в ходе ненаправленной наследственной изменчивости, тогда как специфический средовой фактор играл лишь выявляющую или отбирающую роль. Оказалось, что образование ферментов, индуцируемых средой, строго ограничено генотипом бактерий и что при большой ненаследственной пластичности и адаптируемости бактерий к среде в основе эволюции бактерий лежит все тот же принцип ненаправленного спонтанного мутирования и направленного отбора.

Более того, именно изучение индуцированного средой образования у бактерий некоторых ферментов позволило в последние годы открыть новую группу генов-регуляторов, которые определяют активное или пассивное состояние так называемых структурных генов. В связи с этим в настоящее время уже точно определено, что адаптивное образование ферментов бактериями, которое иногда обсуждалось ранее с позиций гипотезы наследования признаков благоприобретенных, в действительности представляет собой чисто генетическое явление — активацию определенных локусов хромосом. Способность к образованию адаптивных ферментов может быть утрачена в результате мутации.

Ярким примером быстрого наследственного приспособления («привыкания») животных к внешнему фактору является повышение в десятки и сотни раз устойчивости к инсектициду, обнаруживающееся в природных условиях у насекомых-вредителей уже через несколько лет после начала применения яда. В специальных лабораторных опытах особи из большой группы семей подвергались воздействию ДДТ. После выбора по этим пробным особям наиболее устойчивой семьи следующее поколение получилось от особей этой семьи, совершенно не подвергавшихся действию ДДТ. Быстрое нарастание устойчивости к ДДТ под действием такого отбора, установленное в опытах, в которых родители никакого контакта с ДДТ не имели, показало, что и у животных наследственное приспособление к внешнему фактору совершается не в результате адекватного изменения наследственных свойств индивидуального организма под прямым воздействием внешнего фактора на развивающийся организм, а в результате направленного отбора многочисленных наследственных изменений, возникающих независимо от действия того фактора среды, к которому идет приспособление.

Таким образом, и здесь был получен результат, совершенно сходный с данными опытов над копирующими посевами у бактерий.

11. ГЕНЕТИКА И СЕЛЕКЦИЯ

С начала 30-х годов хромосомная теория наследственности стала оказывать все возрастающее влияние на селекцию. Однако разработанные на основе хромосомной теории методы селекции, применяемые на практике, столь многочисленны, разнообразны и перспективны, что для их освещения требуется особый обзор. Здесь будут приведены лишь некоторые в виде иллюстраций.

Прочное установление превалирующей роли мутаций и их рекомбинаций в наследственой изменчивости, а также установление ненаследования свойств, приобретенных организмом в ходе его индивидуального развития, показали, что одного выращивания растений на высоком агрофоне или содержания животных в оптимальных условиях совершенно недостаточно для создания сорта или породы. Наследственная изменчивость стала четко отделяться от ненаследственной. Поскольку наследственные задатки родительских сортов или пород вовсе не сливаются у их гибрида первого поколения в какое-то взаимно ассимилированное целое и во втором поколении расщепляются, рекомбинируясь по законам Менделя, основой селекции стали принцип гибридизации исходных форм, отбор во втором—третьем поколениях и последующее достижение гомозиготности линии по решающим факторам.

Характерно, что И. В. Мичурин, в самом начале своей деятельности пытавшийся вывести новые сорта посредством воздействия подвоя на привой, основные сорта получил в действительности посредством половой гибридизации и отбора, а прививки использовал преимущественно для преодоления нескрещиваемости.

Установление ненаследования особенностей, приобретаемых в ходе индивидуального развития и решающего значения отбора наследственных изменений, открыло широкую дорогу методам провокационной селекции. Помещая многочисленную популяцию растений, максимальпо разнородную в наследственном отношении, в заведомо неблагоприятные условия (заражение, влажность или сухость, жар или холод и т. д.), можно отселекционировать наиболее устойчивые к данному фактору экземпляры в твердой уверенности, что индивидуальные дефекты, появившиеся у них в силу неблагоприятных условий развития, как ненаследующиеся исчезнут через одно—два поколения развития в нормальных условиях.

Полигенная обусловленность подавляющего большинства количественных различий по хозяйственно важным признакам, разумеется, существенно ограничила использование элементарного менделевского анализа в селекции. Простая комбинаторика, построенная на расщеплении по одному—двум парам генов, нашла широкое применение в животноводстве лишь в некоторых специальных случаях, как, например, в синтезе пород пушных животных, обладающих различными окрасками меха (кролики, норки, ондатры, лисицы, песцы), в шелководстве (окраска кокона) и т. д. Однако уже в начале XX века обнаружился факт моногибридного (3:1) расщепления по признаку устойчивости к ржавчинному грибу у растений, а в дальнейшем выяснилось, что этот элементарный характер наследования, казалось бы, чрезвычайно сложной реакции является типичным. В свою очередь было выявлено, что скрещивание штамма гриба, агрессивного к данному сорту, со штаммом неагрессивным обычно дает расщепление на агрессивных к не агрессивным в элементарном отношении 3:1 (или в кратном к нему). Задолго до того, как эта поразительная простота расщепления по признаку иммунности нашла объяснение, «менделирование» признака устойчивости было широко использовано в создании иммунных сортов злаков и других культурных растений.

Приведем описание процесса введения гена устойчивости к стеблевой ржавчине из устойчивого сорта пшеницы Хоп в высокоурожайный сорт Уайт Федерешен (Stebbins, 1959). «Бриггс скрестил оба сорта и обнаружил, что гибрид устойчив к стеблевой ржавчине. Знание того, что гены являются постоянными единицами и передаются в качестве таковых, очень сократило и облегчило его работу. Он скрестил гибрид обратно с Уайт Федерешен, заразил потомство спорами ржавчины и выбрал устойчивые растения. Среди этих устойчивых потомков обратного скрещивания он выбрал растения, наиболее напоминающие Уайт Федерешен, и повторил эксперимент.

Шесть поколений обратного скрещивания, сопровождаемого отбором, дали сорт со всей урожайностью и качествами Уайт Федерешен, но с геном устойчивости, происходящим от сорта Хоп. Этот тип селекции стал стандартным...»

Генетический анализ, обнаруживший моно- и дигибридное наследование иммунитета в скрещиваниях между иммунным и неиммунным сортом, позволил передвигать гены иммунитета из сорта в сорт на основе элементарной менделевской комбинаторики почти с точностью перестановки фигур на шахматной доске. На основе этого удалось не только быстро создавать сорта, иммунные к уже существующим штаммам паразита, но и сорта, иммунные к новым агрессивным штаммам грибов, возникающим на основе мутационной и рекомбинационной наследственной изменчивости из старых штаммов (Plant Pathology. Problems and Progress, 1959). Трудно определить число сотен миллионов тонн зерна, сохраненных от ржавчинных грибов на основе этой генетической комбинаторики.

Важным вкладом генетики в селекцию явилось решение проблемы инбридной депрессии. Эта депрессия, наблюдаемая у животных при кровно-родственном разведении, а у растений при самоопылении, в основном обусловлена переходом в гомозиготное состояние многочисленных рецессивных мутаций, почти всегда имеющихся в гетерозиготном состоянии у исходных родителей, если эти родители сами не были продуктом длительного разведения в себе, сопровождавшимся отбором. Такое решение проблемы указало на ряд эффективных генетических методов снятия инбридной депрессии, в частности путем перекрещивания нескольких параллельно разводившихся инбридных линий.

Целенаправленное применение разведения в себе (близкородственного скрещивания у животных, самоопыления у растений) для получения наследственно-консолидированных линий в сочетании с последующим перекрещиванием линий обеспечивает повышенную жизнеспособность и продуктивность (гетерозис) у первого поколения гибридов.

Разработка генетиком Шэллом (1916) метода межлинейной гибридизации кукурузы, дополненного в 1924 г. Истом методом двойной межлинейной гибридизации, дает повышение урожая на 25—30% и более. В начале 30-х годов метод нашел выход в практику сельского хозяйства (см. Теоретические основы селекции, т. II, а также Н. И. Вавилов, 1939), а с конца 30-х годов стал приносить в США только по кукурузе более миллиарда пудов дополнительного урожая зерна ежегодно (см. сборник «Гибридная кукуруза», 1955). Значительно позже получили широкое распространение методы межлинейной гибридизации в свиноводстве и птицеводстве.

Осознание частой внешней неотличимости гомозигот *АА* и гетерозигот *Аа*, четкое отделение наследственных изменений от ненаследственных, понимание ненаследуемости тех особенностей организма, которые порождены благоприятными или неблагоприятными условиями его индивидуального развития, ввели в селекцию принцип испытания родителей по потомству. Необходимость широкого использования производителей, апробированных не только по внешнему виду (во многом определяемом внешними условиями), но и по потомству, т. е. производителей-улучшателей, привела в животноводстве к широкому применению методов искусственного осеменения.

Медленно завоевывала позиции в селекции радиационная генетика. Как правильно указал на заре ее возникновения С. С. Четвериков, во многих случаях в селекции значительно выгоднее иметь дело с мутациями, унаследованными от отдаленных предков, т. е. с мутациями, уже прошедшими через фильтр интенсивного отбора, а не со всем спектром радиационного мутирования. При всей справедливости этого утверждения искусственный мутагенез чрезвычайно ценен для решения ряда специальных задач, например для получения у сортов растений повышенной устойчивости к микробам — облигатным паразитам. По-видимому, сорт растения, вещества которого необходимы микробу и расщепляются высокоспецифическими ферментами паразита, приобретает наследственный иммунитет в случае такого мутационного изменения одного из этих веществ, которое делает его недоступным для микробного фермента.

Искусственный мутагенез дает также большие результаты в селекции антибиотиков, когда мутации, вероятно, блокируют дальнейший метаболизм уже образовавшегося вещества — антибиотика.

Мы упоминали о получении при помощи мощного мутагена этиленимина ряда высокоактивных штаммов-продуцентов антибиотиков. В настоящее время список химических мутагенов резко увеличился. Оказался эффективным искусственный мутагенез и при получении полиплоидных форм культурных растений, например гречихи с зернами, в $1^1/_2$—2 раза превышающими зерна диплоидные (В. В. Сахаров, 1948). Но само получение полиплоида далеко не решало проблемы получения высокоурожайного сорта. Неизменно требовалось длительное действие естественного и искусственного отбора, прежде чем полиплоид становился подлинным сортом (сборник Полиплоидия, 1956).

Наряду с указанными общими принципами генетика разработала важные методы для частной селекции многих культурных растений и животных.

В качестве примера можно разобрать некоторые генетические методы, нашедшие применение в селекции тутового шелкопряда.

Коконы самцов тутового шелкопряда по содержанию шелка на 25% превышают коконы самок. Однако, хотя получение удвоенного количества яиц для промышленных выкормок не связано с большими дополнительными расходами, невозможность отличить яйцо с самкой от яйца с самцом заставляет выкармливать в промышленности гусениц обоих полов. Используя рентгеновское облучение для получений мутаций и применяя особую систему скрещиваний для обнаружения нужной ему хромосомной аберрации, В. А. Струнников получил радиационную транслокацию доминантного гена окраски яйца в полоопределяющую Y-хромосому шелкопряда. В линиях с этой мутацией самки, обладающие Y-хромосомой, на стадии яйца имеют окраску, отличную от окраски самцов. Это позволяет с помощью фотоэлемента быстро выделять и оставлять на выкормку только яйца, дающие самцов.

Выкормка чисто самцовых партий дает при равной затрате корма на 12% более высокий урожай шелка, чем промышленная выкормка обоеполых особей (В. А. Струнников, А. М. Гуламова, 1957, см. Б. Л. Астауров, «Правда» от 8/X 1961 г.).

12. НЕКОТОРЫЕ ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В течение 60 лет развития генетики ее основным методом оставался гибридологический анализ, быстро показавший единство основных законов наследственности у всех живых организмов. Но гибридологический анализ не был сведен к обнаружению новых бесчисленных менделевских отношений и их производных у все новых организмов, а стал методом исследований необычайной проникающей и разрешающей мощи. Гибридологический анализ на десятилетия обогнал и вел за собой цитологию, во многом опередил биохимию, предсказав те основные свойства молекул генного материала, которые лишь спустя многие десятилетия были подтверждены совместными усилиями цитологии, цитохимии и биохимии. ДНК и ген оказались основными организаторами биосинтеза, и если Энгельс отнес открытие клетки к одному из трех величайших открытий XIX века (наряду с дарвиновской теорией образования видов на основе естественного отбора), то XX век в биологии стал веком гена.

Генетика, охватывая своим анализом основные биологические процессы на молекулярном уровне (биосинтез, аутосинтез ДНК и гена), клеточном (физиологическая генетика, цитогенетика), индивидуальном (генетика индивидуальных различий, физиология размножения) и популяционном (генетика популяций), раскрывает основные механизмы индивидуального и филогенетического развития. Оказавшись в положении центральной биологической науки, генетика благодаря мощности своих аналитических методов устанавливает исключительно плодотворный контакт с цитологией, селекцией, эволюционным учением, систематикой, экспериментальной эмбриологией, биохимией, биофизикой, кибернетикой, медициной, микробиологией, иммунологией, радиобиологией. Генетика обогащает каждую из этих наук своими методами и достижениями, становится как бы неотъемлемой частью их и вместе с тем сама обогащается данными этих смежных дисциплин. Связав еще недавно загадочную проблему наследственности с химией ДНК, генетика в последние годы приступает к решению основных проблем иммунологии и канцерогенеза. Раскрыв многие тайны природы, генетика тем самым внесла неоценимый вклад в развитие материалистического естествознания. Путь генетики оказался нелегким. Обогнав многие другие науки, она десятилетиями развивалась в одиночестве, пока не подоспели и не развились науки-союзницы. Путь генетики был затруднен и настойчивыми попытками превратить ее в опору классовых, расистских домыслов, а также попытками игнорирования элементарных, наглядных факторов естествознания, тенденциями к упрощению сложных явлений живой природы. Тем не менее, правильно сочетая индукцию и дедукцию, на всем протяжении своей истории органически опираясь на экспериментальный метод исследования, генетика оставалась и остается наиболее стремительно развивающейся биологической наукой, ныне имеющей бесчисленные выходы в практику сельского хозяйства и медицины, с необозримыми достижениями и перспективами дальнейшего развития.

ЛИТЕРАТУРА

Алиханян С. И. Химический мутагенез. Журнал Всесоюзного химического общества имени Менделеева, 1961, 6, № 3, 285—292.

Астауров Б. Л. Искусственный партеногенез у тутового шелкопряда. М.—Л., 1940, 1—240.

Астауров Б. Л. Прямое доказательство ядерной природы биологического эффекта Х-лучей и независимости конечных последствий рентгенизации от первичных изменений цитоплазмы. Журнал общей биологии, 1947, 8, № 6, 421—441.

Астауров Б. Л. На пороге больших открытий. «Правда» от 8/X 1961, № 282 (15772).

Генетика рака. ИЛ, М., 1961, 1—512.

Гибридная кукуруза. Сборник статей. ИЛ, М., 1955, 1—360.

Давиденков С. Н Эволюционно-генетические проблемы в невропатологии. Л., 1947, 1—382.

Дубинин Н. П. Проблемы радиационной генетики. Госатомиздат, М., 1961, 1—268.

Дубинин Н. П., Арсеньева М. А. Радиационная генетика человека. В сб.: Ионизирующее излучение и наследственность. АН СССР, М., 1960, 228—258.

Жакоб и Вольман... Пол и генетика у бактерий. ИЛ, М., 1963.

Медведев Ж. А. Воспроизведение и перенос информации при синтезе биологических макромолекул. Журнал Всесоюзного химического общества имени Менделеева, 1961, 6, № 3, 268—274.

Полиплоидия (Сборник статей). ИЛ, М., 1956, 1—398.

Рапопорт И. А. Окисление и механизм действия мутагенных факторов. Журнал общей биологии, 1943, 4, № 2, 65—72.

Сахаров В. В. Пути создания новых форм растений (полиплоидия в эволюции и селекции). М., 1948.

Спирин А. С. Химия нуклеиновых кислот, ДНК и РНК. Журнал Всесоюзного химического общества имени Менделеева, 1961, 6, № 3, 260—267.

Струнников В. А. Относительный эффект первичных радиационных повреждений ядра и цитоплазмы половых клеток тутового шелкопряда. Цитология, 1960, 2, № 5, 573—580.

Струнников В. А. и Гуламова Л. М. Выведение породы тутового шелкопряда методами радиационной селекции. Вестник сельскохозяйственной науки, 1957, № 8, 143—147.

Теоретические основы селекции (под редакцией акад. Н. И. Вавилова), 1935, т. II, 1—711.

Фриц-Ниггли Х. Радиобиология, ее основы и достижения. Госатомиздат, М., 196, 1—368.

Четвериков С. С. О некоторых моментах эволюционного процесса с точки зрения современной генетики. Журнал экспериментальной биологии, 1926, 2, № 1, 26—44.

Шустер Г., Гирер А. Мундри К. В. Инактивирующее и мутагенное действие химического изменения нуклеотидов в вирусной нуклеиновой кислоте. Журнал Всесоюзного химического общества имени Менделеева, 1961, 6, № 3, 293—297.

Хесин Р. Б. Механизм биологического синтеза нуклеиновых кислот. Журнал Всесоюзного химического общества имени Менделеева, 1961, 6, № 3, 254—259.

Эллиот Ф. Селекция растений и цитогенетика. ИЛ, М., 1961, 1—447.

Эфроимсон В. П. Основные данные современной генетики и действие ионизирующей радиации на наследственные факторы. Бюллетень Московского общества испытателей природы. Отд. биологии, 1957, 62, № 6, 3—18.

Эфроимсон В. П. Вопреки очевидной истине. Бюллетень Московского общества испытателей природы. Отд. биологии. 1958, 58, № 5, 135—138

Эфроимсон В. П. Анализ некоторых основных механизмов иммунитета, лучевой болезни и канцерогенеза с точки зрения современной генетики. Бюллетень Московского общества испытателей природы Отд биологии, 1960, 65, № 6, 109—127.

Эфроимсон В. П. Управляющие механизмы возникновения антител в свете данных генетики иммунитета и биохимии аномальных гемоглобинов человека. Проблемы кибернетики, 1961, вып. 6, 161—181.

Эфроимсон В. П. Анализ управляющих механизмов канцерогенеза. Проблемы кибернетики, 1961, вып. 5, 217—243.

Эфроимсон В. П. Управляющие механизмы лучевой болезни. Проблемы кибернетики, 1961, вып. 6, 183—205.

Allison A. C. Genetic tactors in resistance to malaria. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1961, 91, № 3, 710—729.

Baikie A. G. et al A possible specific chromosome abnormality in human chronic myeloid leukaemia. Nature, 1960, 188, 7757, 1165—1166.

Baikie A. G., de Grouchy J. Chromosome studies in leukaemia. Lancet, 1961, 18/III, 7177. 615.

Basilio C. et al. Synthetic polynucleotides and the amino acid code V. Proc. Nat. Acad. Sci., 1962, **48**, 4, 613—617.

Benzer S. On the topology of the genetic fine structure. Proc. Nat. Acad. Sci. (USA), 1959, **45**, N 11, 000—000.

Burnet M. The clonal selection theory of acquired immunity. Cambridge, 1959, 1—209.

Crick F. H. C. et al. General nature of the genetic code for proteins. Nature, 1961, **192**, 4809, 1227—1232.

Demerek M. The nature of the gene. Am. J. Hum. Genet., 1961, **13**, 1, Pt 2, 122—127.

Hayes W. The bacterial chromosome. В сб.: Microbiol. genetics. L., 1960, 12—38.

Kemp F. H. et al. Cytogenetic studies in acute leukaemia. Brit. Med. J., 1961, 5243, 48.

Lamy M., Frezal J., Rey J. Les encéphalopathies génétiques. La semaine des hopitaux. Annales de Pédiatrie, 1961, **37**, 70/12, 3463—3470 (563—570).

Lengyel P., Speyer J. F., Ocha S. Synthetic polynucleotides and the amino acid code. Proc. Nat. Acad. Sci. (USA), 1961, **47**, 12, 1936—1942.

Loveless A., Howarth S. Mutation of bacteria at high levels of survival by ethyl methane sulphonate. Nature, 1959, **184**, 4701, 1780—1782.

Lengyel P., Speyer J. F., Basilio C., Ochoa S. Synthetic polynucleotipes and the aminoacid code III. Proc. Nat. Acad. Sci., 1962, **48**, N. 2, 282—284.

Makino S., Ishihara T., Tonomura A. Chromosome conditions in thirty human tumors. Proc. Japan Acad., 1959, **35**, 5, 252—256.

Mathaei J. H. et al. Characteristics and composition of RNA coding units. Proc. Nat. Acad. Sci., 1962, **48**, N. 4, 666—676.

Meselson N., Stahl F. W. The replication of DNA in Escherichia coli. Proc. Nat. Acad. Sci., 1958, **44**, N. 7, 617—682.

Microbial. Genetics: Tenth Symposium of the Society for General Microbiology, 1960, 1—300.

Morgan T. H., Bridges C., Sturtevant A. H. The genetics of drosophila. Bibliographia Genetica, 1925, **2**, 1—262.

Muller H. J. The nature of the genetic effects produced by radiation. The manner of production of mutations by radiation. In: Radiation Biology, 1954, **1**, 134—473; 475—626.

Nirenberg M. W. et al. An intermediate in the biosynthesis of polyphenyl-alanine directed by synthetic template RNA. Proc. Nat. Acad. Sci. (USA), 1962, 48, N. 1, 104—108.

Nowell P. C., Hungerford D. A. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukaemia. Science, 1960, 132, N. 3438, 1496 (40).

Papers on bacterial genetics. Boston—Toronto, 1960, XLVI, 1—400.

Plant Pathology. Problems and progress, 1908—1958. Univ. Wisconsin Press, 1959, 1—588.

Pellerin P., Remy M. L., Becheriot T. Irradiation exclusive du sang circulang par des doses massives de rayonnement chez le rat. C. r. Acad. sci., 1960, **250**, N. 25, 4208—4209.

Reed S. C. Counseling in medical genetics. Oxford—Philadelphia—London, 1955, 1—268.

Rieger R., Michaelis A. Genetisches und cytologisches Wörterbuch. Berlin, 1958, 1—648.

Speyer J. F. et. al. Synthetic polynucleotides and the amino acid code. II. Proc. Nat. Acad. Sci. (USA), 1962, **48**, N. 1, 63—68.

Speyer J. F. et. al. Synthetic polynucleotides and the amino acid code. IV. Proc. Nat. Acad. Sci. (USA), 1962, **48**, N. 3., 441—449.

Stebbins G. L. The use of plant breeding to increase the world's food supply. Indian J. Genetics & Plant Breeding, 1957, **17**, N. 2, 120—128.

Stern G. Principles of human genetics. San-Francisco, 1960, 1—753.

Toolan H. W. et al. An unidentified, filtrable agent isolated from transplanted human tumours. Proc. Nat. Acad. Sci. (USA), 1960, **46**, N. 9, 1256—1258.

Tough J. et. al. Cytogenetic studies in chronic myeloid leukaemia and acute leukaemia associated with mongolism. Lancet, 1961, N. 7174, 411—417.

Touraine A. L'hérèdite en médecine. P., 1955, 7—875.

Verschuer O. Genetik des Menschen. Mûnchen — Berlin, 1959, 1—427.

Wahba A. et al. Synthetic polynucleotides and the amino acid code. IX. Proc. Nat. Acad. Sci (USA), 1963, 49, № 6, 880—885.

Zinder N. D. Transduction in bacteria. Scientific American, 1958, **199**, N. 5, 38—43.

ГЛАВА II

РАЗВИТИЕ ГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА; ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наблюдения над явлениями наследственности у человека относятся еще к глубокой древности. Очень давно был эмпирически установлен вред от родственных браков, доминантное наследование некоторых аномалий и заболеваний. Давно также известны явления прямой передачи особенностей от одного родителя детям (доминантное) и эмпирические закономерности наследования гемофилии и дальтонизма (сцепление с полом). После вторичного открытия законов Менделя и установления их приложимости к человеку на протяжении первых десятилетий основное место в генетике занял сбор эмпирических данных, как, например, составление родословных, демонстрирующих наследование различных болезней, установление типа их наследования (доминантного, рецессивного, сцепленного с полом и т. д.). За этот описательный период, еще далеко не законченный, был собран огромный и очень ценный фактический материал. Большое значение имели исследования, проведенные в Швеции, Дании, Швейцарии, где стабильность населения, наличие подробных записей о браках и рождениях позволяют прослеживать родословные на протяжении многих поколений.

На рис. 12, *а, б,* показано доминантное наследование хондродистрофической карликовости и периодического паралича, на рис. 13 — рецессивно-аутосомное наследование псевдогипертрофической прогрессивной миопатии (типа Дюшена), на рис. 14 — рецессивное, сцепленное с полом наследование гемофилии. Если доминантное или сцепленное с полом наследование прослежива-

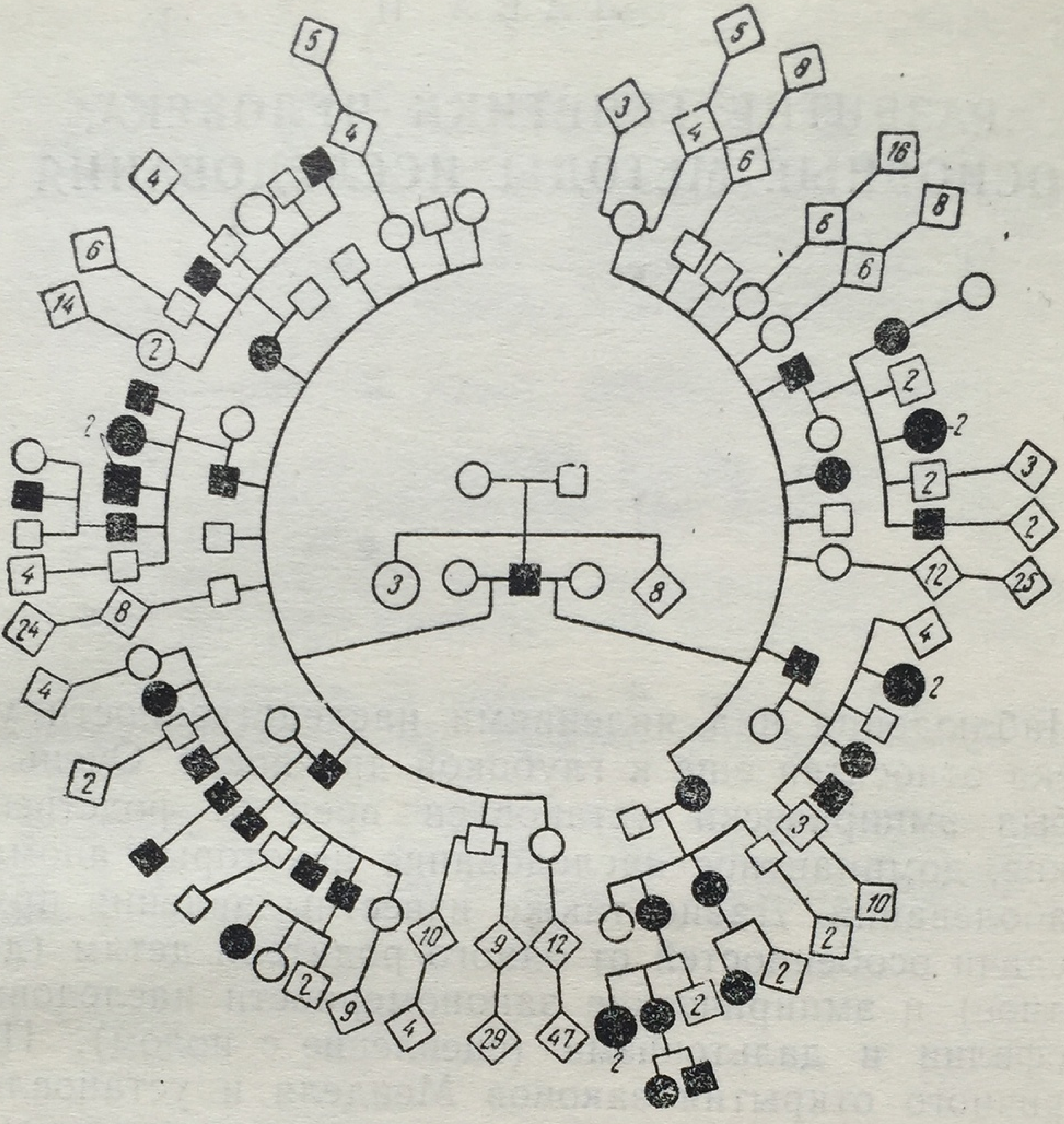


Рис. 12. Доминантное наследование хондродистрофической карликовости (по Стефенсу).

лось относительно легко, то при изучении рецессивных болезней человека потребовались некоторые математические приемы.

Родители больного с рецессивным заболеванием обычно здоровы, и больной появляется почти всегда в браке между здоровыми гетерозиготными носителями ($Aa \times Aa$). В подобных браках гомозиготны в среднем лишь 25% детей. Но так как число детей в семье в Европе и Северной Америке обычно невелико, то рецессивные заболевания в большинстве случаев появляются спорадически, только у одного ребенка в семье. Вероятность появления 2 рецессивных детей в семье типа $Aa \times Aa$, имеющей только 2 детей, равна произведению вероятностей $0{,}25 \times 0{,}25 = 6{,}25\%$. Нетрудно подсчитать, что на 16 семей типа $Aa \times Aa$, имеющих по 2 ребенка, в среднем придется лишь одна семья с 2 больными детьми и

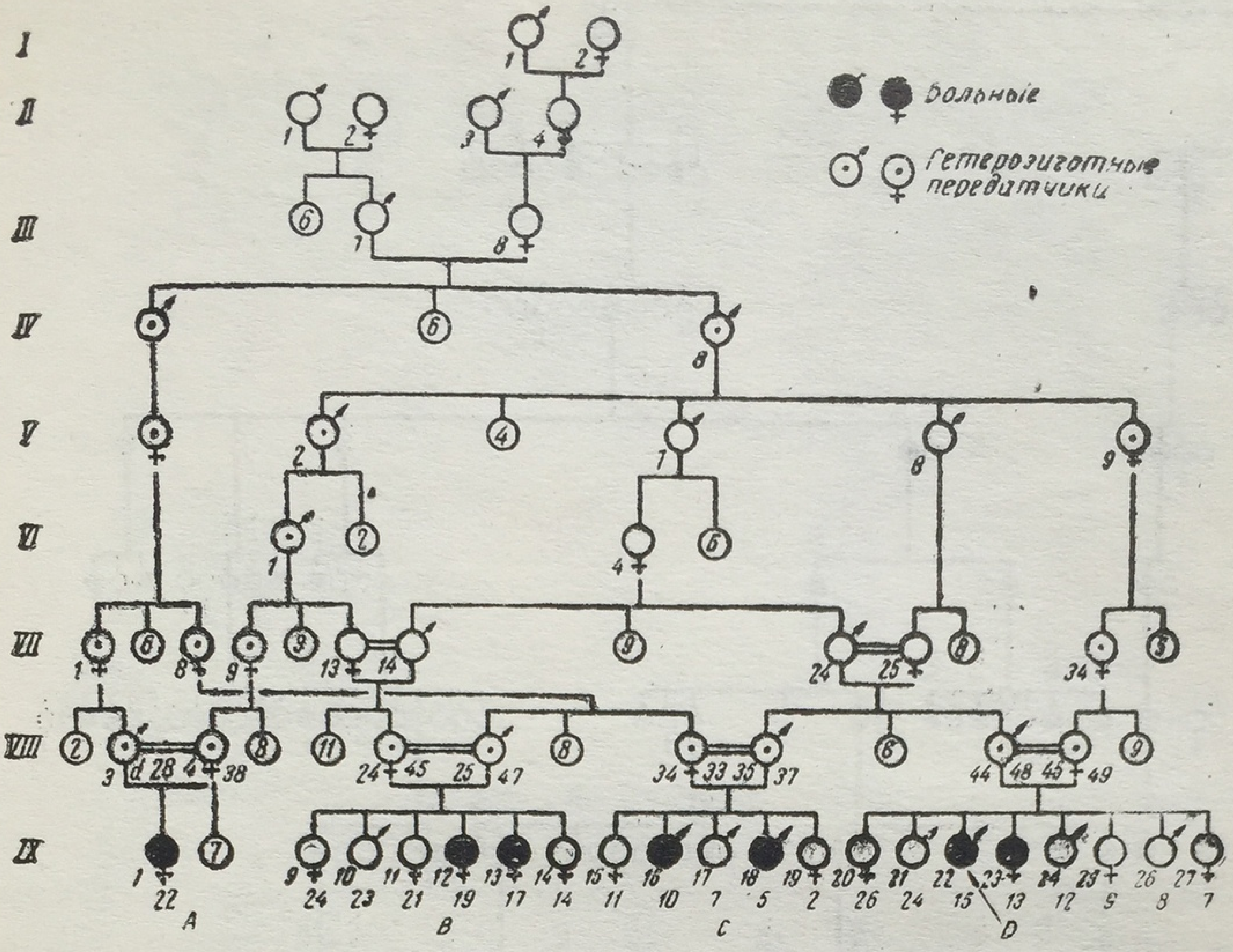


Рис. 13. Рецессивно-аутосомное наследование псевдогипертрофической прогрессивной миопатии (типа Дюшена) в семье с частыми родственными браками (по Клепферу и Толли). Цифра под символом означает возраст или [при наличии буквы d (3d)] год смерти.

6 с одним больным ребенком, тогда как в 9 семьях все дети будут здоровы. Аналогичный расчет легко провести для семей с 3, 4, 5 и большим числом детей. Лишь семьи $Aa \times Aa$, в которых 12 и больше детей, неизбежно будут охвачены обследованиями, отыскивающими браки такого типа. Очевидно, учет только тех семей, в которых имеется больной ребенок, дает такие эмпирические данные о соотношении числа здоровых и больных детей, которые неизбежно будут искажены в сторону повышения числа больных детей. Один из методов внесения поправок в эмпирические данные исходит из того, что первый больной ребенок используется лишь в качестве индикатора, выявляющего браки типа $Aa \times Aa$, и не учитывается при определении истинного отношения, которое по этому методу определяется подсчетом здоровых и больных братьев — сестер пробанда, взятого в качестве индикатора. Этот метод, предложенный Вейнбергом, имеет крупный недостаток: бóльшая часть со-

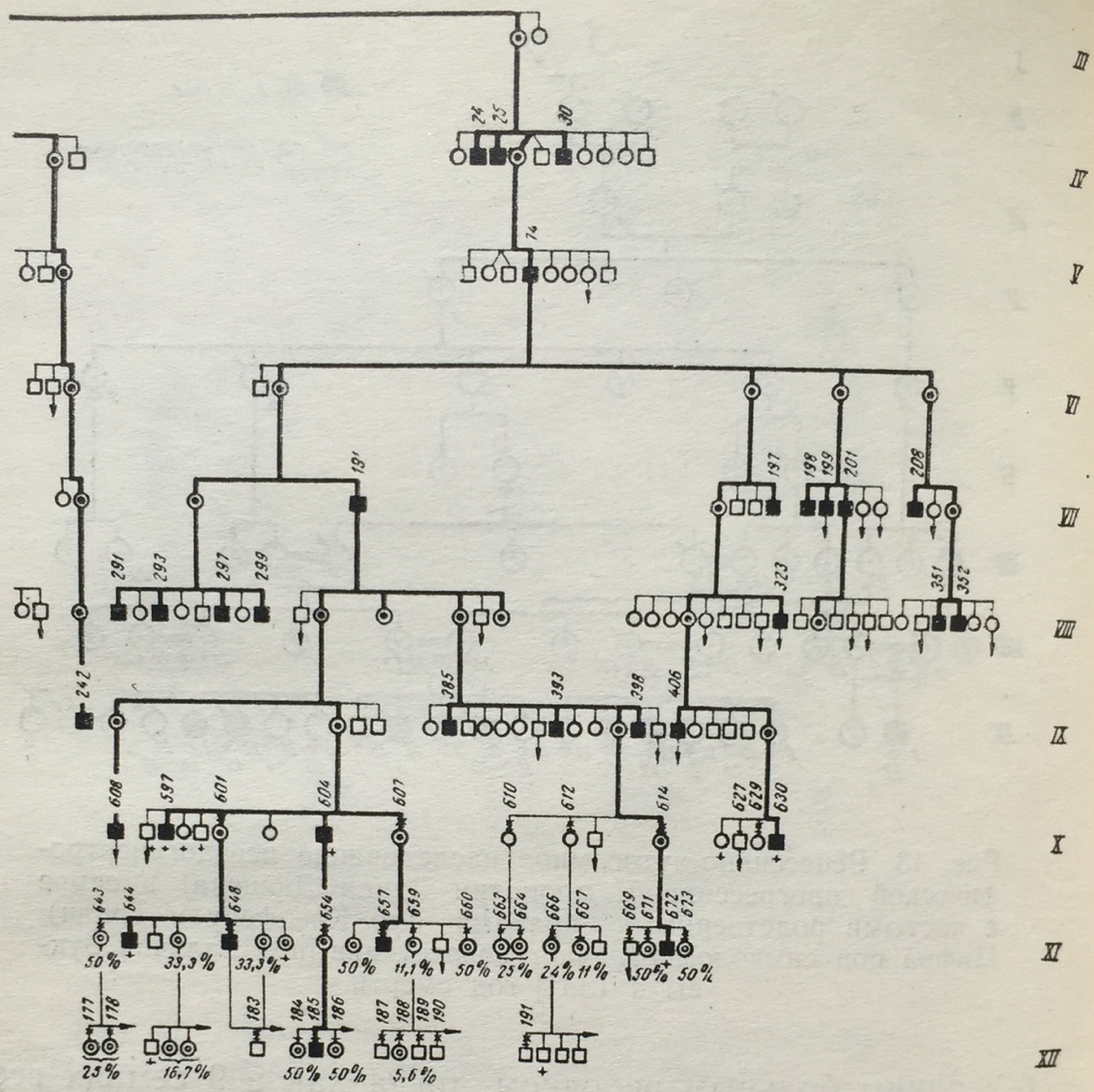

III
IV
V
VI
VII
VIII
IX
X
XI
XII
24
25
30
24
191
291
293
297
299
242
197
198
199
201
208
323
351
352
385
393
398
406
608
597
601
604
607
610
612
614
627
629
630
643
644
648
654
657
659
660
663
664
666
667
669
671
672
673
50%
33,3%
33,3%
50%
11,1%
50%
25%
24%
11%
50%
50%
177
178
183
184
185
186
187
188
189
190
191
25%
16,7%
50%
50%
5,6%

Рис. 14. Сцепленное с полом наследование гемофилии (по Розину и др.). Заболевают сыновья здоровых женщин — гетерозиготных передатчиц (дочерей, сестер и внучек гемофиликов).

бранных данных пропадает, так как используются лишь семьи, в которых было несколько больных детей. Значительно более совершенен метод Бернштейна (априорный). Можно вычислить, сколько гомозиготных детей должно быть в среднем в браках типа $Aa \times Aa$, в которых есть хотя бы один гомозиготный ребенок. Этот расчет приведен в табл. 4.

Если семьи, в которых появился хоть один больной ребенок, в данном районе, области, стране полностью охватываются исследованием, то простого сопоставления эмпирических данных, распределенных соответственно числу детей в семье, с данными табл. 4 достаточно для установления или исключения рецессивного наследова-

Таблица 4

Среднее число гомозиготных детей в браках *Aa*×*Aa*, в которых есть хоть один ребенок *aa*

Число детей в семье	Среднее число детей *aa* в семье
2	1,14
3	1,30
4	1,46
5	1,64
6	1,83
7	2,02
8	2,22
9	2,43
10	2,65

ния заболевания. Неполный или избирательный охват может существенно исказить результат, поэтому полученные данные обычно обрабатывают обоими методами.

При анализе данных литературы трудно исключить возможность избирательного отбора случаев с большим числом заболевших братьев — сестер в одной семье, так как именно такие семьи привлекали особое внимание и описания таких семей чаще попадали в литературу, чем семьи с одиночным заболеванием. Этот отбор даже непроизвольно может иметь место и при сборе собственного материала. Поэтому очень важным подспорьем при изучении наследственных болезней является определение частоты родства между отцом и матерью больного. Если рецессивное заболевание встречается редко, то рецессивный ген имеется лишь в относительно немногих родах, поэтому вероятность перехода в гомозиготное состояние резко повышена в браках между родственниками. Эта закономерность будет подробнее рассмотрена в главе 4. Еще более усложняются расчеты, если наследственная особенность развивается лишь при условии наличия двух или трех мутаций или же если речь идет о наследовании предрасположения, которое реализуется лишь при более или менее редких провоцирующих факторах среды.

Математическое определение зависимости между редкостью наследственной болезни и частотой родства среди родителей больных, установление математических закономерностей полигенного расщепления, формулировка математических закономерностей распределения мутантных генов в условиях панмиксии и, наоборот, при дроблении населения на отдельные изоляты являются предметом большого числа исследований. Исследование этих проблем, а также определение корреляций между родственниками, между одно- и двуяйцевыми близнецами, между разными признаками, изучение сцепления и т. д., определение статистической ошибки — все это стало предметом математической генетики, изложение даже основных принципов которой выходит за рамки данного труда (Mather, 1949; Dahlberg, 1948; Kempthorne, 1957; Huron, Ruffie, 1959; Le Roy, 1960).

Начало 30-х годов знаменуется все большим переходом от анализа отдельных семей и родословных к анализу крупных групп населения, к монографическому изучению какой-либо наследственной болезни в пределах целой страны. Образцовой в этом отношении явилась работа Шёгрена (Sjögren, 1931) над инфантильной амавротической идиотией в Швеции. Охватив всех интернированных больных страны, Шёгрен дал классическое по полноте исследование их родословных, расщепления в каждой семье, определение кровного родства родителей. Составление географической карты тех родов, в которых появлялись амавротики, позволило проследить динамику распространения вредного гена в стране за последние полтора века. К настоящему времени опубликовано много аналогичных исследований в Скандинавских странах, Швейцарии, некоторых штатах США. Большое внимание уделяется исследованию изолятов, территориальных и религиозных, с высокой частотой эндогамных браков, способствующих выщеплению рецессивных генов (см. главу 4).

В 40-х и 50-х годах центральное место в медицинской генетике занимают проблемы биохимической генетики и наследственного полиморфизма (см. главы 5, 6, 9).

Ввиду невозможности дать более подробную литературу в дальнейшем будут указаны лишь основные труды и сводно-обзорные работы 1959—1961 гг., по которым можно легко получить сведения о работах в любой области медицинской генетики. Очень большой фактический (описательный) материал собран в серийной «Сокровищнице наследственности человека» (Treasury of human inheritance), издаваемой в форме непериодических публикаций с 1900 г. В качестве курьеза можно указать на то, что в томе I наряду с сообщениями по генетике несахарного диабета, глухонемоты, полидактилии, гермафродитизма, волчьей пасти, врожденной катаракты, гемофилии, карликовости и т. д. были опубликованы труды (родословные) по генетике... юридических и коммерческих способностей. Том II посвящался генетике аномалии и болезней глаза, том III — дефектам кожной ткани, том IV — нервным болезням и мышечной дистрофии, том V—аномалии пальцев. Несколько десятков фундаментальных монографий по различным болезням опубликовано с 1942 г. в серии Opera ex Domo Biologiae Hereditariae Humanae Universitatis Hafniensis (Kopenhagen, Munksgaard). Сотни монографий по генетике различных болезней опубликованы в Англии, США, Швеции, Дании, Франции, Швейцарии и Италии.

К концу 50-х годов в зарубежной научной прессе за год публиковалось по 1300—1400 статей по генетике человека, и к этому же периоду были опубликованы первые фундаментальные сводки по биохимической генетике человека [Стенбери и др. (Stanbury et al., 1960); Лами и др. (Lamy et al., 1953); Гаррис (Harris, 1959)] и по общей генетике человека [Робертс (Roberts, 1959); Пенроз (Penrose, 1959); Ленц (Lenz, 1961) и многие другие, см. список литературы].

Большое число сообщений по генетике человека публикуется в основных медико-генетических журналах:

1. Acta Genetica et Statistica Medica (Швейцария).
2. Acta Genetica Medicae et Gemellologiae (Италия).
3. American Journal of Human Genetics (США).
4. Annals of Human Genetics (в прошлом Annals of Eugenics) (Великобритания).
5. Archiv der Julius Claus Stiftung für Vererbungsforschung (Швейцария).
6. Cytogenetics (Швейцария).
7. Eugenics Quarterly (США)
8. Eugenics Review (Великобритания).
9. Excerpta medica: Human genetics abstracts (Голландия).
10. Folia Hereditariae et Patologiae (Италия).
11. Human Biology (США).
12. Japanese Journal of Human Genetics (Япония).
13. Journal de Genetique humaine (Швейцария).
14. Journal of çhronic diseases: Medical genetics (США).
15. Zeitschrift für menschliche Vererbungs- und Konstitutionslehre (ФРГ).

Основные сводки приведены в списке литературы в конце главы.

В СССР исследования по генетике человека приобретают особенно широкий размах в 1932 г., когда был организован под руководством проф. С. Г. Левита Медико-генетический институт, который своей основной задачей поставил изучение взаимодействия наследственности и среды в развитии болезней. Этот институт в период 1932—1937 гг. провел очень большое число исследований, лишь небольшая часть которых была опубликована в Трудах института (1930—1936, т. I—IV).

Если в зарубежной генетике в предшествующий период основное внимание уделялось наследованию относительно редких, резких, легко диагностируемых и прослеживаемых заболеваний, то Медико-генетический институт направил свои исследования преимущественно на широко распространенные дефекты.

Характерной чертой деятельности института было также систематическое изучение роли наследственности и среды в определении большого числа физиологических особенностей и заболеваний. Впервые к изучению генетики человека приступили многочисленные клиницисты.

В своих исследованиях Медико-генетический институт четко показывал, что фатальные вследствие неумения их лечить наследственные болезни играют небольшую роль по сравнению с различными предрасположениями и более легкими болезнями, изучение, профилактика и лечение которых являются основной задачей медицинской генетики.

Большое значение имел охват наблюдениями в период с 1932 по 1937 г. огромного числа одно- и двуяйцевых близнецов Москвы. Следует отметить, что такой охват близнецов был вторично проведен лишь спустя четверть века в Нью-Йорке. Дальнейшие исследования этих близнецов должны были осветить наиболее запутанные вопросы генетики человека, и не исключено, что проведение через несколько десятилетий вторичного обследования этих близнецов могло бы дать очень ценные результаты.

В эти же годы (1932—1937) было впервые в истории генетики человека осуществлено планомерное изучение потомства браков между родственниками в сравнении с потомством неродственных браков и показано наличие заметной инбридной депрессии (М. В. Игнатьев, Т. И. Прокофьева, 1936). Лишь 20 годами позже это было проделано в зарубежных странах в исследованиях, которые мы подробно рассмотрим в главе 4, посвященной популяционным проблемам.

Формулируются основные закономерности динамического равновесия генофонда популяций, определяемого давлением мутационного процесса и отбора (В. П. Эфроимсон, 1932), и впервые измеряется скорость мутационного процесса у человека.

Ценные работы были выполнены по генетике сахарного диабета (С. Г. Левит, Л. Н. Песикова, 1934), установившие редкую реализуемость и широкую распространенность наследственного предрасположения к этой болезни. Были показаны большая роль наследственного предрасположения в развитии бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, а также известное единство предрасположения (Н. Н. Малкова, 1936). А. Е. Левин и Б. А. Кучур (1936), проведя обследование семей 310 пробандов с язвенной болезнью, обнаружили, что из 1669 родственников 179 (10,7±0,8%) также болеют язвой, тогда как среди тщательно подобранной контрольной группы (500 человек) частота язвенной болезни составляла всего 3,2∓0,8%.

Большое популяционное исследование дальтонизма провела Р. И. Серебровская (1930), обнаружившая на 5223 обследованных мужчин 348 дальтоников (6,7%).

Н. Н. Малкова в исследованиях на 112 однояйцевых парах близнецов (ОБ) и 133 двуяйцевых (ДБ) парах установила гораздо более высокое сходство по кровяному давлению в пределах пар ОБ (коэффициент корреляции r=0,76) по сравнению с партнерами двуяйцевыми (r=0,37). В этом же институте были начаты первые фундаментальные работы (А. Г. Андрес, 1934; А. Г. Андрес, М. С. Навашин, 1936) по изучению хромосомного комплекса человека и заложены, таким образом, основы той медицинской цитогенетики, которая спустя четверть века блестяще раскрыла механизмы возникновения большого числа наследственных и неунаследованных болезней, обусловливаемых хромосомными аберрациями.

Вместе с тем Медико-генетический институт занял своеобразное место международного центра, вокруг которого группировались зарубежные генетики-антирасисты и прежде всего тесно связанные с этим институтом руководящие генетики зарубежных стран, например, Меллер, Уайнстейн, Хогбен, Дальберг, Холден (Muller, Weinstein, Hogben, Dahlberg, Haldane) и др. Антифашистские выступления этих крупных ученых и их протест против псевдонаучного социал-дарвинизма и расизма[1] встретили полную поддержку со стороны подавляющего большинства ведущих зарубежных генетиков, о чем свидетельствует, например, постановление 2-го Международного генетического конгресса (Эдинбург, 1939), который принял резолюцию, содержащую требование предоставления всем людям равных и полных возможностей для развития, независимо от расы, нации и пр.

Необходимо отметить, что и в дальнейшем большинство зарубежных исследователей, прочно стоявших на позициях хромосомной теории наследственности, решительно отвергало различные расистские псевдоевгенические и социал-дарвинистические высказывания.

С антирасистскими книгами, направленными против буржуазной евгеники, выступили Дальберг (Dahlberg, 1942, 1946) и др. Журнал Science (1960, 32, № 3418, 24) описывает презрительно отвергнутую американскими генетиками попытку одного нью-йоркского миллионера подыскать ученых, согласных получить «субсидии» для доказательства врожденной неполноценности негров. Характерно, что книга Л. Винтера (Winter, 1959) о якобы вызванном вымирании одаренных родов «Оскудение одаренности в Европе» получила уничтожающую оценку авторитетного журнала по генетике человека. Социал-дарвинистические идеи высказали английский цитолог Дарлингтон (Darlington, 1953) и антрополог Гетс; чисто расистскую идею, например, об особом происхождении рас пигмеев высказали и некоторые антропологи. Однако эти теории встретили решительный отпор со стороны руководящих, наиболее крупных генетиков зарубежных стран.

---

[1] Г. Меллер. Евгеника в условиях капиталистического общества. Успехи современной биологии, 1933, 2, № 3, 3—12.

Меллер Г. Евгеника на службе национал-социалистов. Природа, 1934, 1, 100—106.

Холден Дж. Б. С. Генетика и современные социальные теории. Успехи современной биологии, 1934, 3, № 4. 426—431.

Характерны в этом отношении резкая критика социал-дарвинистических высказываний цитолога Дарлингтона, опубликованная английским генетиком Эшби (Ashby, 1953), или рецензия на книгу антрополога Гетса, помещенная в журнале J. of Heredity.

На основе данных хромосомной теории наследственности и радиационной генетики многие зарубежные генетики повели интенсивную борьбу против испытаний атомной бомбы и атомного оружия.

Классики марксизма неоднократно указывали на полную неправомочность переноса биологических закономерностей в социологию; очевидна неправомочность и «исправления» биологических законов ради их лучшего соответствия социологическим установкам. Однако вместо борьбы против распространения на человеческое общество дарвиновской теории естественного отбора и внутривидовой конкуренции, вместо показа недопустимости смешения биологического с социальным в СССР, в условиях культа личности, началась борьба против самой дарвиновской теории происхождения видов путем естественного отбора. Вместо анализа факторов, исключающих перенос законов наследственности в социологию, был взят курс на опровержение этих законов наследственности. Изживание этих перегибов началось лишь около 10 лет назад.

Возвращаясь к раннему периоду развития медицинской генетики в СССР, можно отметить, что в этой области советская наука уже в 30-х годах заняла ведущее положение в мире. Особенно ярко это выразилось в области генетики нервных болезней, изучение которых возглавил проф. С. Н. Давиденков. Он раскрыл ряд признаков, связанных с неполным проявлением генов и гетерозиготностью по генам различных нервных болезней.

В книге «Наследственные болезни нервной системы» (1932) С. Н. Давиденков фиксирует внимание на полиморфизме их проявлений и вскоре публикует очень ценный труд по этому вопросу (1934). Под редакцией С. Н. Давиденкова выходят два сборника трудов его лаборатории (Неврология и генетика, 1935, 1936). Дальнейшие работы С. Н. Давиденкова обобщены в труде «Клинические лекции по нервным болезням» (Медгиз, 1952—1961, в. I—IV). Наряду с серией фундаментальных трудов по невропатологической генетике, подытоживающих работы его школы, С. Н. Давиденков опубликовал исключительно интересное исследование «Эволюционно-генетические проблемы в невропатологии» (1947). В этом труде по существу не только впервые в мировой литературе, но и опережая ее на десятилетие, притом с доныне не достигнутой никем глубиной, была сделана попытка проникнуть в направляемую отбором эволюцию генофонда человечества.

Опираясь на работы И. П. Павлова о типах нервной системы, прослеживая влияние отбора на различные качества нервной системы, влияние, имевшее место в ходе эволюции, изучая наследование типов нервной системы, С. Н. Давиденков особенное внимание уделил проблеме патологических отклонений, в частности эпилепсии. Он дал классификацию и характеристику более ста заболеваний высшей нервной системы и описал большое число наследственных факторов, коррелятивно влияющих на нервную систему. Им обоснована гипотеза о взаимно усилительном действии невротропных задатков, обладающих сходным тропизмом, разъясняющая такие проблемы, как, например, вопрос о невропатической семье.

Исходя из посемейного анализа патологий нервной системы, С. Н. Давиденков путем тончайших наблюдений обосновал положения, которые с совершенно иных позиций спустя много лет были сформулированы в учении о гомеостазе. Этот труд С. Н. Давиденкова, несомненно, послужит исходным для исследований в медицинской генетике.

После длительного перерыва в СССР начала возобновляться работа по медицинской генетике. Нужно отметить книгу И. И. Канаева (1959) «Близнецы», в которой широко отражены вопросы генетики человека, перевод книги Ниля и Шэлла «Наследственность человека» (1958), появление в Большой Медицинской Энциклопедии статей «Генетика медицинская», «Наследственность человека» и уже упомянутые «Клинические лекции по нервным болезням» С. Н. Давиденкова, а также ряд статей, освещающих проблему радиационно-генетической опасности.

Акад. И. И. Шмальгаузен (1939, 1946, а, б, 1961) показал, каким образом допускающая максимальную свободу мутирования и комбинаторики мутаций система цепей дискретных генов в ходе реализации своих эффектов интегрируется в целостную систему — организм. Раскрытые им механизмы действия отбора сыграют большую роль в дальнейшем развитии медицинской генетики, например в понимании происхождения конституциональных типов, проблемы, в большой мере решенной А. А. Малиновским (1948, 1960).

ЛИТЕРАТУРА

Андрес А. Г., Навашин М. С. Морфологический анализ хромосом человека. Труды Медико-генетического института, 1936, 4, 1—54.

Андрес А. Г., Фейгель И. И. Кариологические исследования овогенеза у человека. I. Эмбриональный овогенез. Труды Медико-генетического института, 1936, 4, 525—538.

Давиденков С. Н. Наследственные болезни нервной системы. Изд. 2-е. М., 1932.

Давиденков С. Н. Проблема полиморфизма наследственных болезней нервной системы. Л., 1934.

Давиденков С. Н. Эволюционно-генетические проблемы в невропатологии. Л., 1947, 1—382.

Давиденков С. Н. Клинические лекции по нервным болезням. В. I—IV. Медгиз, 1952—1961.

Игнатьев М. В., Прокофьева Т. И. Материалы по инбридингу в московском населении. Труды Медико-генетического института, 1936, 4, 201—212.

Кабаков И. Б., Рывкин И. А. Анализ электрокардиограмм близнецов. Труды Медико-биологического института, 1930, 2, 307—314; 1934, 3, 73—79, 80—85; 1936, 4, 440—465.

Канаев И. И. Близнецы. Л., 1959, 1—382.

Левин А. Е., Кучур Б. А. Роль наследственных факторов в этиологии язвенной болезни. Труды Медико-биологического института, 1934, 3, 149—153.

Левин А. Е., Кучур Б. А. К вопросу о клинико-генетической дифференциации язвенной болезни. Труды Медико-генетического института, 1936, 4, 181—194.

Левин А. Е., Кучур Б. А. Исследование секреторной функции желудка в семьях язвенных больных (в связи с вопросом о патогенезе язвы). Труды Медико-биологического института, 1936, 4, 195—200.

Левит С. Г. Некоторые итоги и перспективы близнецовых исследований. Труды Медико-биологического института, 1934, 3, 5—17.

Левит С. Г. Проблема доминантности у человека. Труды Медико-генетического института, 1936, 4, 17—40.

Левит С. Г., Песикова Л. Н. Генетика сахарного диабета. Труды Медико-биологического института, 1934, 3, 132—147.

Левит С. Г., Песикова Л. Н. Обусловлен ли diabetes īnsipīdus «хорошим» доминантным геном. Труды Медико-генетического института, 1936, 4, 149—198.

Малиновский А. А. Элементарные корреляции и изменчивость человеческого организма. Труды института цитологии, гистологии и эмбриологии, 1948, 2, № 1, 136—198.

Малиновский А. А. Типы управляющих биологических систем и их приспособительное значение. Проблемы кибернетики, 1960, вып. 4, 151—181.

Малкова Н. Н. Роль наследственности и среды в изменчивости высоты кровяного давления и частоты пульса. Труды Медико-биологического института, 1934, 3, 57—67.

Малкова Н. Н. Клинико-генетическое исследование бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний. Труды Медико-генетического института, 1936, 4, 41—107.

Неврология и генетика. Л., 1935, в. 1; 1936, в. 2.

Серебровская Р. И. Генетика дальтонизма. Труды Медико-биологического института, 1930, 2, 329—367.

Шмальгаузен И. И. Организм как целое в индивидуальном и историческом развити. М., 1939.

Шмальгаузен И. И. Пути и закономерности эволюционного процесса, 1939.

Шмальгаузен И. И. Факторы эволюции, 1946.

Шмальгаузен И. И. Проблема дарвинизма. Советская наука, 1946, 1—528.

Шмальгаузен И. И. Интеграция биологических систем и их саморегуляция. Бюллетень Московского Общества испытателей природы. Отд. биологии, 1961, 66, № 2, 103—134.

Эфроимсон В. П. О некоторых проблемах накопления и действия леталей. Биологический журнал, 1932, № 3—4, 87—102.

Blood groups. British Medical Bulletin, 1959, 15, № 2, 89—174.

Ciba foundation symposium on biochemistry of human genetics. London, 1959, XII, 1—347.

Clinical aspects of genetics. London, 1961

Dahlberg G. Mathematical methods for population genetics. Basel New-York, 1947, VIII, 1—182.

Dahlberg G. Genetics of human populations. Advances in Genetics, 1948, 69—198.

Francoi J. Heredity in ophthalmology. Saint-Louis, 1961, 1—761.

Gardner L. G. (Ed.) Molecular genetics and human disease. Oxford, Blackwell sci. Publ., 1961, 1—320.

Gedda L. Genetica medica. Symposium internationale, 1954, XXIII, 1—467.

Gedda L. Studio dei gemelli. Roma, 1951, XVI, 1—1381.

Grouchy J. L'hérédité moléculaire. Conditions normales et pathologiques. Rome, 1958, XXVII, 1—333.

Harris H. Human biochemical genetics. Cambridge, 1959, VIII, 1—310.

Hsia D. Y. Y. Inborn errors of metabolism. Chicago, 1959, 1—358.

Huron R., Ruffie I. Les méthodes en génétique générale et en génétique humaine. Paris, 1959, VIII, 1—556.

International congress of human genetics, 1-st. Basel—New York, 1956—1957, v. 1—3, XVI, 1—613.

Kempthorne O. An introduction to genetic statistics. N. Y.—L., 1957, XVII, 1—545.

Klöpfer H. W., Talley C. Annals of human genetics, 1958, 22, № 1, 139.

Lamy M., Royer P., Frezal J. Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant. Paris, 1958, 1—260.

Lawler S., Lawler L. Human blood groups and inheritance. Cambridge (Mass.), 1959, VIII, 1—103.

Lenz W. Medizinische Genetik. Eine Einführung in ihre Grundlage und Probleme. Stuttgart, 1961, 1—197.

Le Roy H. L. Statistische Methoden der Polulationsgenetik. Basel. Stuttgart, 1960, 1—397.

Mather K. Biometrical genetics. New York, 1949.

McKusic V. A. Heritable disorders of connective tissue. St. Louis, 1960, 1—333.

Mourant A. E., Kopec A. C., Domaniewska-Zobczak K. ABO blood groups. Oxford, 1958, 1—276.

(Neel V., Shull W.) Ниль Дж., Шэлл У. Наследственность человека Изд. иностр. литерат. М.. 1958, 1—390.

Opera ex Domo Biologiae Herediariae Humanae Universitatis Hafnensis. Copenhagen. Munksgaard, 1942.

Penrose L. S. Outline of human genetics, 1959, 1—146.

Progress in Medical genetics. New York—London, 1961, **1**, 1—341.

Recent advances in human genetics. Ed. by L. S. Penrose. London, 1961, VII, 1—194.

Roberts J. A. F. An introduction to medical genetics. London, 1959, X, 1—263.

Secundum Symposium Internationale Geneticae Medicae. Torino, 1957. Analecta Genetica. Roma, 1958.

Sjogren T. Die juvenile amaurotische Idiotie. Klinische und erblichkeitsmedizinische Untersuchungen. Hereditas, 1931, 14, № 2, 197—426.

Sorsby A (Ed.) Clinical genetics. London, 1953, 1—603.

Stanbury J. B. et al. (Edit.) The metabolic basis of inherited disease. New York, 1960, 1—1477.

Stern C. Principles of human genetics. San Francisco, 1960, 1—753.

Touraine A. L'hérédité en médicine. Paris, 1955, 1—875.

Treasury of human inheritance. V. 1—5, 1900...

Verschuer O. Genetik des Menschen. Lehrbuch der Humangenetik. München—Berlin, 1959, 1—427.

Waardenburg P. J., Franceschetti A., Klein D. Genetics and ophthalmology. Oxford, 1961, **1**, 1—992.

Wiener A. S., Wexler I, B. Heredity of the blood groups. New York—London, 1958, X, 1—150.

ГЛАВА III

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ БЛИЗНЕЦОВ

В формировании каждого конкретного свойства или признака человека, разумеется, участвуют и наследственность, и среда. Однако фактическая детерминирующая роль наследственности и среды для разных признаков и особенностей очень различна. Некоторые свойства, особенности, признаки, болезни возникают почти исключительно в результате воздействия каких-либо факторов среды, а роль генотипических особенностей индивида очень невелика или же генотип оказывает второстепенное, модифицирующее влияние. В отношении других признаков, свойств, особенностей среда (в рамках ее обычных колебаний) играет роль второстепенную, а появление признака, свойств, аномалии, болезни по существу почти всегда определяется генотипом, т. е. наследственными факторами или даже одним единственным наследственным фактором. Например, у человека группа крови (системы АВО, резус и многих других) фактически всецело определяется генотипом, точнее, наличием или отсутствием определенного гена, тогда как в заболевании ребенка корью решающим фактором является соприкосновение с возбудителем. Вопрос о соотносительной роли среды и генотипа в определении конкретного индивидуального свойства человека решается главным образом на одно- или двуяйцевых близнецах.

Наличие у человека 23 пар хромосом и независимое друг от друга распределение партнеров различных пар по разным половым клеткам приводят к тому, что сотни генов, по которым гетерозиготен каждый человек, распределяются почти всегда независимо друг от друга. Поэтому гаметы каждого человека весьма несходны друг с другом по составу хромосом и генов. Различия между генотипами разных яйцеклеток матери как бы перемножаются на генотипические различия между спермиями. В результате уже в пределах одной семьи наблюдаются огромные, очевидные, бросающиеся в глаза различия между детьми, происходящими от одних и тех же родителей. Эти внутрисемейные различия уменьшали и уменьшают роль наследственности в глазах людей, не имеющих представления о законах расщепления и о неизбежности глубочайших генотипических различий между детьми в пределах одной семьи, склонных поэтому относить различия между братьями или сестрами за счет средовых воздействий, за счет того, что эти дети рождаются в разные годы и неизбежно попадают в разные условия среды, воспитания, образования и т. д. Но оказывается, что различия между детьми одной семьи в общем обусловлены средовыми различиями в гораздо меньшей мере, чем это предполагают неспециалисты: глубокие различия по множеству свойств наблюдаются не только между разновременно рождающимися детьми одной пары родителей, но и между одновременно рождающимися и развивающимися в сходных условиях партнерами пары двуяйцевых близнецов. Исследования на однояйцевых близнецах устанавливают, что различия, наблюдающиеся между двуяйцевыми близнецами, обусловлены главным образом не средовыми воздействиями, а именно различиями в генотипе.

Около 1,1—1,2% всех рождений приходится на близнецовые, однако в силу несколько повышенной смертности близнецов их доля среди детей несколько снижена (до 0,9%). Около одной трети близнецов — однояйцевые. Часть однояйцевых близнецов имеет общий хорион, но бо́льшая часть их, как и все двуяйцевые, имеет разные хорионы. Среди двуяйцевых одинакова по полу половина пар, тогда как все однояйцевые партнеры одинаковы по полу[1]. Диагностика однояйцевости пары производится на основе сходства по ряду наследственно-детерминированных признаков (конкордатности строения и цвета радужки, формы носа и рта, ногтей, формы и величины зубов, линий отпечатков пальца и линий ладони, размеров тела); в недостаточно ясных случаях определяются группы крови, которые всегда идентичны у обоих однояйцевых партнеров. Полное сходство антигенной структуры у обоих ОБ приводит к тому, что трансплантации тканей и органов от одного ОБ к другому проходят так же хорошо, как и аутотрансплантации. Известно уже много случаев успешной трансплантации почек от одного однояйцевого близнеца другому [Вудреф и др. (Woodruff F. A. et al., 1961)].

---

[1] Тюрпен и др. (1961) описали пару однояйцевых близнецов, один из которых нормальный мальчик, а другой — девочка, она имеет синдром Тернера. Разнополость возникла вторично в результате утраты Y-хромосомы одной из двух дочерних клеток зиготы.

Двуяйцевые близнецы по своим наследственным свойствам сходны друг с другом не более чем обычные братья, сестры или братья — сестры. Однако у двуяйцевых близнецов (ДБ) совпадают время зачатия, время и условия прохождения эмбрионального развития в материнском организме и постэмбрионального в семье, в силу чего внешние условия у членов одной пары двуяйцевых близнецов очень сходны. В отношении сходства условий среды они подобны однояйцевым близнецам-партнерам. Однояйцевые близнецы (ОБ) образуются в результате деления одного оплодотворенного яйца и разъединения двух бластомеров, образовавшихся при первом дроблении зиготы на два самостоятельных, генетически одинаковых индивида. Поэтому различия, которые обнаруживаются между партнерами — двуяйцевыми близнецами, но отсутствуют у однояйцевых, нужно отнести за счет различий в наследственных факторах у ДБ. Наоборот, различия, которые в равной мере обнаруживаются у партнеров ДБ и партнеров ОБ, обусловливаются внешними условиями пар. Те признаки, которые различны у партнера ДБ, несмотря на сходство внешних условий развития, но сходны у партнеров ОБ, являются наследственными.

Явление близнецовости как бы возмещает невозможность прямого генетического эксперимента у человека тем, что дает исследователю материал, почти безупречный по полноте и убедительности сведений в области соотношений эндогенной и экзогенной детерминации индивидуальных особенностей человека. Сходство между однояйцевыми близнецами-партнерами является как

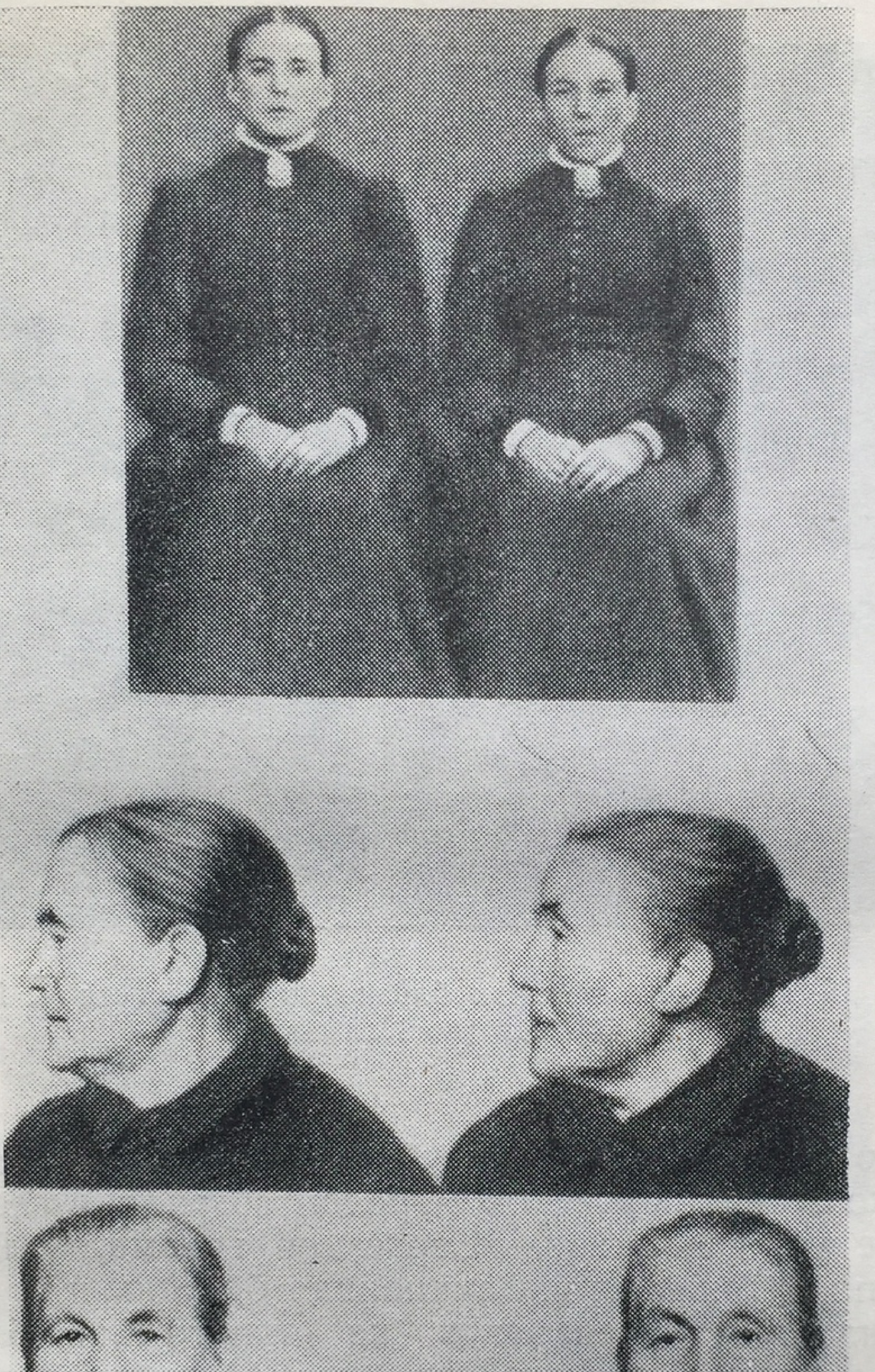


Рис. 15. Пара однояйцевых близнецов в возрасте 14 и 79 лет (по Арбо и Мору).

бы тем масштабом, которым можно определять значение наследственных различий между другими индивидами.

Партнеры ОБ иногда настолько схожи, что неразличимы даже для родителей (рис. 15—20). Это сходство

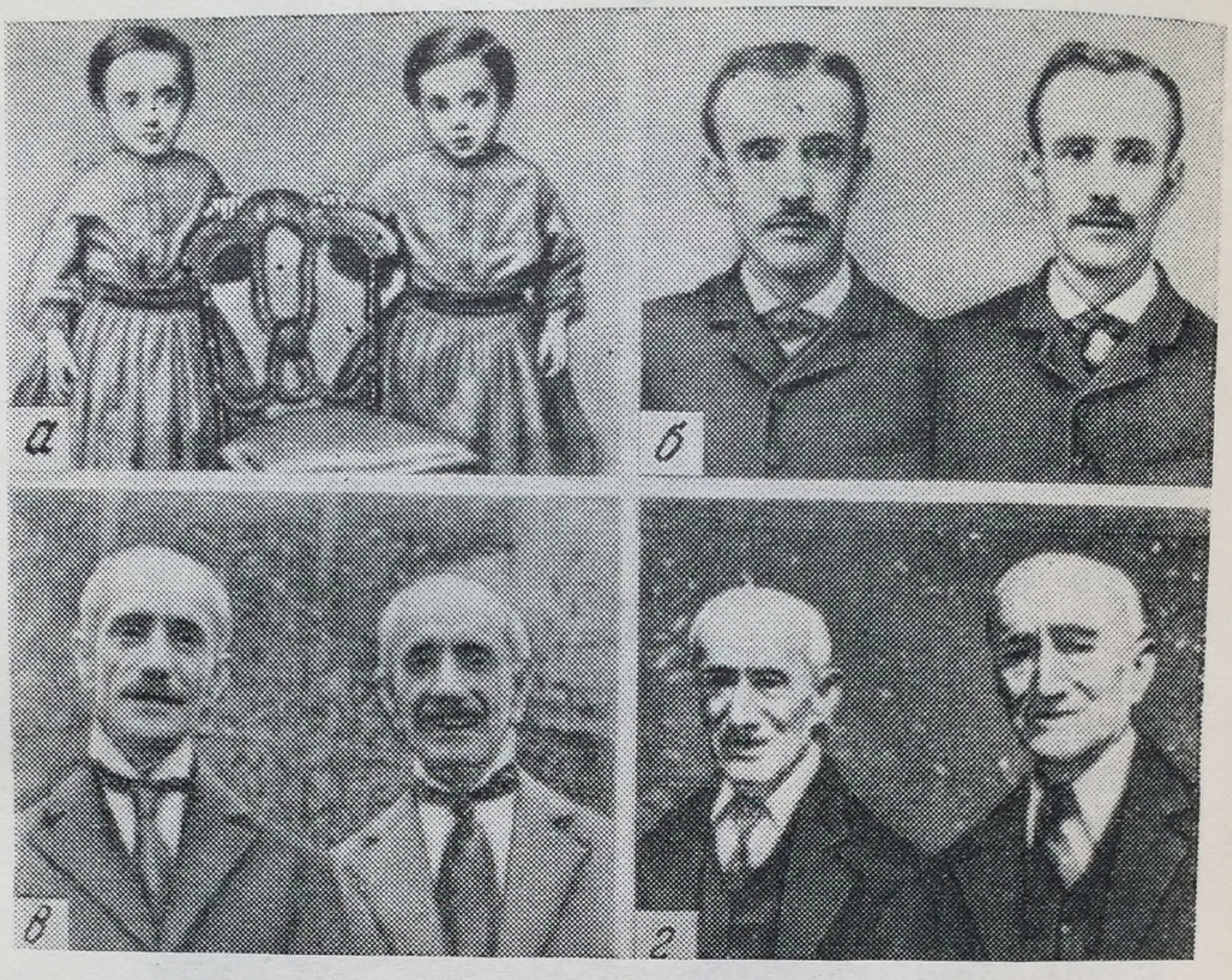


Рис. 16. Пара однояйцевых близнецов в возрасте 4, 25, 60 и 85 лет (по Кальману).

обычно сохраняется до глубокой старости, хотя судьба нередко ставит партнеров в зрелом возрасте в весьма несходные условия жизни. Серьезная травма, длительное голодание, тяжелая инфекционная болезнь или действие гормональных препаратов на одного из близнецов могут нарушить это сходство, но массированное сравнение однояйцевых близнецов-партнеров показывает, что различия во внешних условиях, остающиеся в рамках нормальных, оставляют физическое сходство между однояйцевыми близнецами почти неизменным на протяжении десятилетий. Однояйцевые близнецы, даже попадающие с детства в разные условия, по высоте, ширине головы, длине лица обычно сохраняют полное сходство. Средняя разница в возрасте наступления первой менструации у 51 пары однояйцевых близнецов составила 2,8 месяца, у 47 двуяйцевых — 12 месяцев, у 145 пар сестер — 12,9 месяца. Таким образом, у пар сестер расхождение в сроке наступления первой менструации лишь незначительно превышает расхождение в сроке

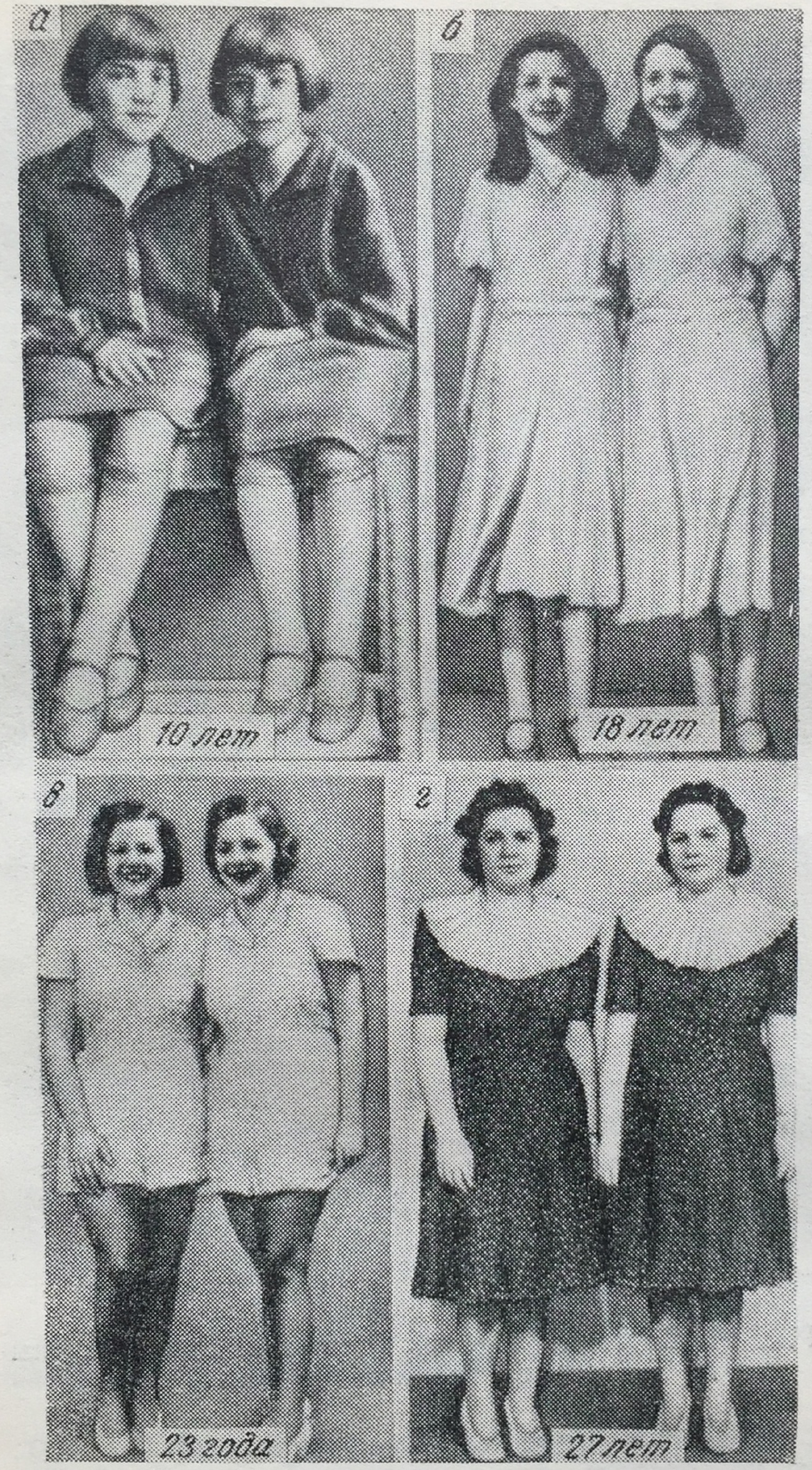

а
б
10 лет
18 лет
в
г
23 года
27 лет

Рис. 17. Пара однояйцевых близнецов в возрасте 10, 18, 23, 27 лет. Конкордантны по туберкулезу легких (по Кальману).

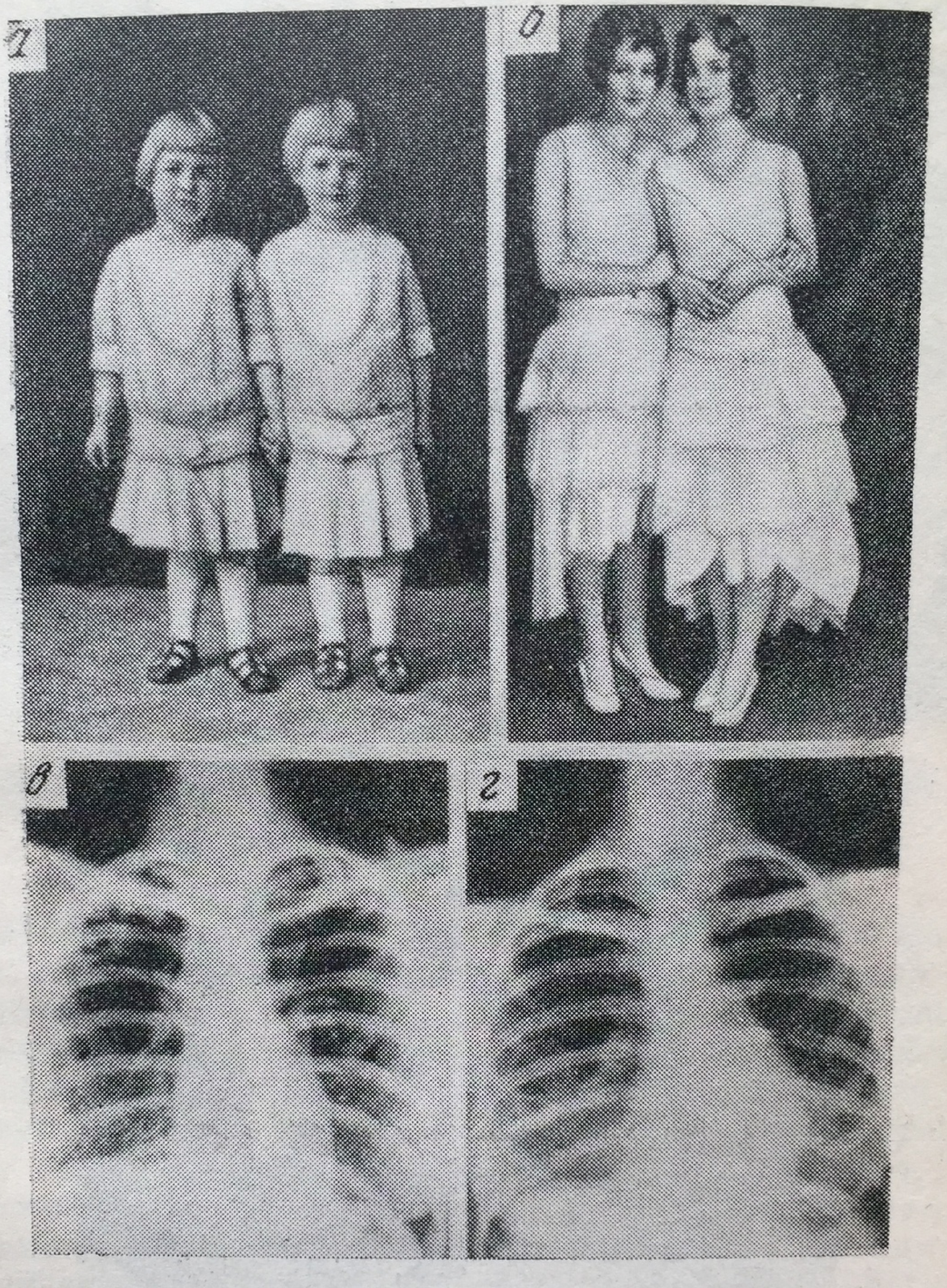


Рис. 18. Пара однояйцевых близнецов. Дискордантны по туберкулезу легких (по Кальману).

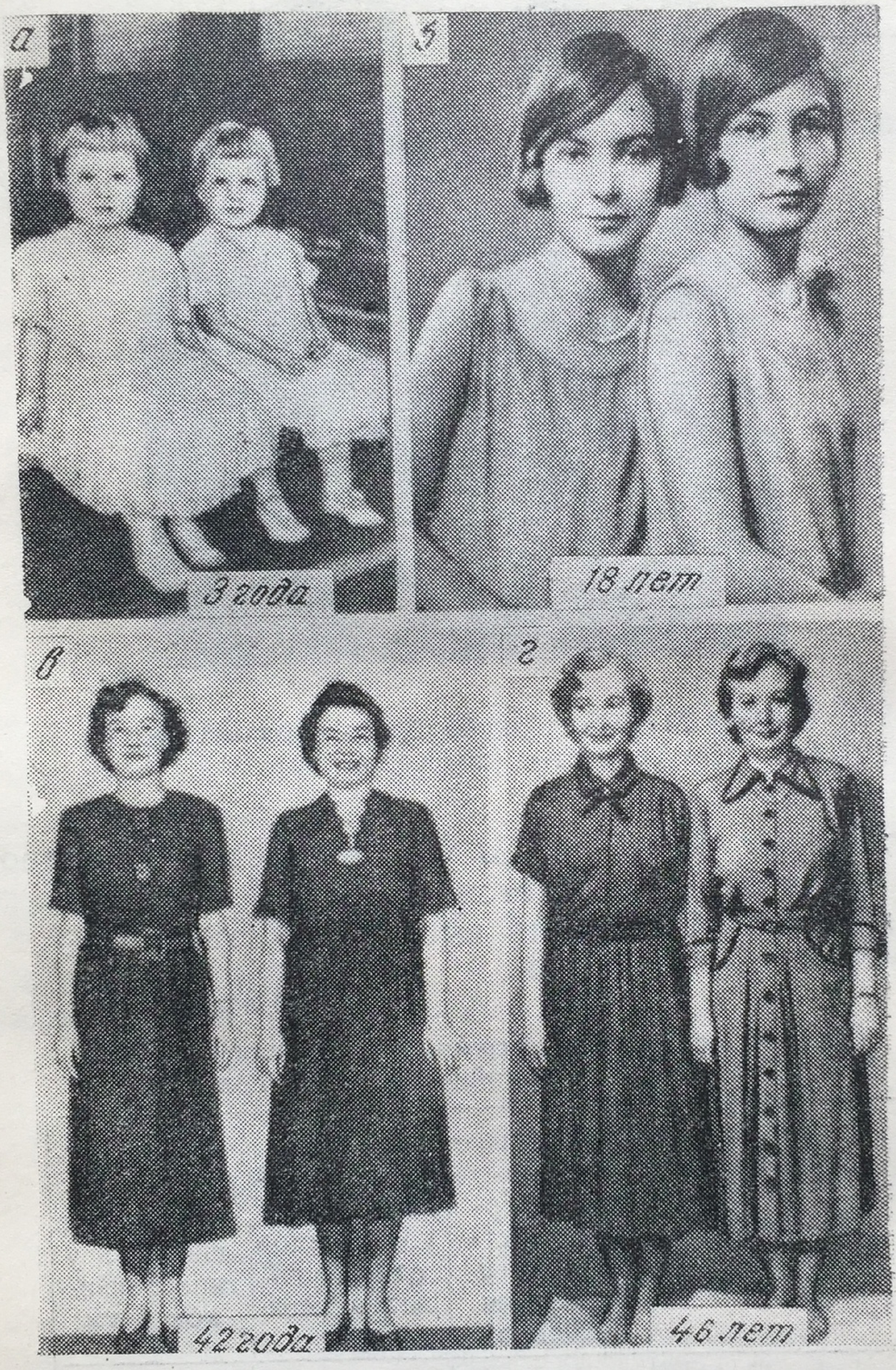

а
б
3 года
18 лет
в
г
42 года
46 лет

Рис. 19. Пара однояйцевых близнецов в возрасте 3, 18, 42, 46 лет. Дискордантны по шизофрении (по Кальману).

Рис. 20. Однояйцевые близнецы-гомосексуалисты (по Кальману).

у двуяйцевых близнецов, а у однояйцевых сходство по этому признаку оказывается вчетверо большим, чем у двуяйцевых (2,8 месяца вместо 12) (табл. 5).

Таблица 5

Средняя величина внутрипарной разницы у однояйцевых и двуяйцевых близнецов

Близнецы	Средняя разница возраста первой менструации у близнецов в месяцах	Средняя разница возраста смерти у близнецов старше 60 лет в месяцах	Средняя разница артериального давления у гипертензиков в мм
Однояйцевые близнецы . .	2,8	37	9,3
Двуяйцевые близнецы . .	12	78	23,1
Число пар . .	98	36	7

По исследованиям Финка (Fink, 1954), проведенным на 25 парах ОБ в возрасте 16—61 года, различия в возрасте наступления первой менструации составляли у близнецов-партнеров в среднем 60 дней, причем самый процесс проходил у партнеров чрезвычайно сходно.

Сходство и несходство (дискордантность) однояйцевых близнецов-партнеров по некоторым морфологическим признакам демонстрируется данными табл. 6 [по Вершуеру (Verschuer, 1961)].

Таблица 6

Особенности	Частота дискордантности в %	
	ОБ	ДБ
Цвет глаз	0,5	72
» волос	3	77
» кожи	0	55
Форма волос	0	21
» бровей	0	49
» носа	0	65—70
» губ	0	35
» ушей	2	80
Папиллярные линии	8	60

Таким образом, заметные различия по этим 9 морфологическим признакам между партнерами обнаруживаются очень редко, тогда как двуяйцевые близнецы, несмотря на значительное сходство генотипа, по любому признаку отличаются очень часто.

Ярвик и др. (Jarvik L. F. et al., 1960), изучая возраст естественной смерти одно- и двуяйцевых близнецов, получили данные, приведенные в табл. 7.

Таблица 7

Выраженная в месяцах средняя внутрипарная разница в длительности жизни у близнецов, умерших естественной смертью

Возрастная группа близнеца, умершего первым	ОБ[1]	Однополые ДБ[1]
55—59 лет	157 (9)	215 (4)
60—64 »	110 (10)	190 (7)
65—69 »	53 (14)	93 (15)
70—74 »	66 (20)	87 (12)
75—79 »	46 (13)	59 (22)
80 лет и более	36 (18)	46 (32)

---

[1] В скобках — число пар близнецов.

Таблица 8

Частота (в процентах) патологии у второго партнера в случае заболевания одного из близнецов

	Шизофрения	Маниакально-депрессивный психоз	Умственная отсталость	Эпилепсия	Заячья губа	Косолапость	Врожденный вывих бедра	Врожденное сужение привратника	Туберкулез (по Риду, 1955)	Туберкулез (по В. Ленцу, 1961)	Сахарный диабет	Хронический суставной ревматизм	Острый ревматизм
Однояйцевые близнецы	69	96	97	66,6	33	32	41,4	66,7	66,7	53	65	47,3	28
Двуяйцевые близнецы	10	19	37	3,1	5	3	2,8	3,4	23	22,2	18	17,3	8
Число пар близнецов	681	75	294	160	65	174	138	47	308	1224	181	42	246

Табл. 7 показывает, что различия в возрасте смерти двух близнецов у двуяйцевых в среднем в $1^1/_2$ раза превышают различия между ОБ.

Чрезвычайно важные данные об относительной роли наследственного предрасположения и среды в этиологии ряда болезней и уродств получены путем сопоставления частоты сходства (конкордантности) по наличию заболеваний у близнецов-партнеров, однояйцевых и двуяйцевых. Сводку приводимых Ридом (Reed, 1955) данных о частоте конкордантности в отношении разных болезней и дефектов ОБ и ДБ см. в табл. 8.

Данные табл. 8 показывают, что второй партнер — ОБ имеет большие шансы заболеть той же болезнью, которая имеется у его партнера. Поскольку шансы у партнера ДБ невелики, ясно, что именно полное сходство генотипа у обоих партнеров ОБ вызывает их очень высокую конкордантность (сходство) по шизофрении, маниакально-депрессивному психозу, клинически выраженной умственной отсталости. Сходство во внешних условиях и частичное сходство по генотипу лишь в

Таблица 8

Частота (в процентах) патологии у второго партнера в случае заболевания одного из близнецов

	Шизофрения	Маниакально-депрессивный психоз	Умственная отсталость	Эпилепсия	Заячья губа	Косолапость	Врожденный вывих бедра	Врожденное сужение привратника	Туберкулез (по Риду, 1955)	Туберкулез (по В. Ленцу, 1961)	Сахарный диабет	Хронический суставной ревматизм	Острый ревматизм
Однояйцевые близнецы	69	96	97	66,6	33	32	41,4	66,7	66,7	53	65	47,3	28
Двуяйцевые близнецы	10	19	37	3,1	5	3	2,8	3,4	23	22,2	18	17,3	8
Число пар близнецов	681	75	294	160	65	174	138	47	308	1224	181	42	246

Табл. 7 показывает, что различия в возрасте смерти двух близнецов у двуяйцевых в среднем в $1\frac{1}{2}$ раза превышают различия между ОБ.

Чрезвычайно важные данные об относительной роли наследственного предрасположения и среды в этиологии ряда болезней и уродств получены путем сопоставления частоты сходства (конкордантности) по наличию заболеваний у близнецов-партнеров, однояйцевых и двуяйцевых. Сводку приводимых Ридом (Reed, 1955) данных о частоте конкордантности в отношении разных болезней и дефектов ОБ и ДБ см. в табл. 8.

Данные табл. 8 показывают, что второй партнер — ОБ имеет большие шансы заболеть той же болезнью, которая имеется у его партнера. Поскольку шансы у партнера ДБ невелики, ясно, что именно полное сходство генотипа у обоих партнеров ОБ вызывает их очень высокую конкордантность (сходство) по шизофрении, маниакально-депрессивному психозу, клинически выраженной умственной отсталости. Сходство во внешних условиях и частичное сходство по генотипу лишь в

Таблица 8

Частота (в процентах) патологии у второго партнера в случае заболевания одного из близнецов

	Шизофрения	Маниакально-депрессивный психоз	Умственная отсталость	Эпилепсия	Заячья губа	Косолапость	Врожденный вывих бедра	Врожденное сужение привратника	Туберкулез (по Риду, 1955)	Туберкулез (по В. Ленцу, 1961)	Сахарный диабет	Хронический суставной ревматизм	Острый ревматизм
Однояйцевые близнецы	69	96	97	66,6	33	32	41,4	66,7	66,7	53	65	47,3	28
Двуяйцевые близнецы	10	19	37	3,1	5	3	2,8	3,4	23	22,2	18	17,3	8
Число пар близнецов	681	75	294	160	65	174	138	47	308	1224	181	42	246

Табл. 7 показывает, что различия в возрасте смерти двух близнецов у двуяйцевых в среднем в $1^{1}/_{2}$ раза превышают различия между ОБ.

Чрезвычайно важные данные об относительной роли наследственного предрасположения и среды в этиологии ряда болезней и уродств получены путем сопоставления частоты сходства (конкордантности) по наличию заболеваний у близнецов-партнеров, однояйцевых и двуяйцевых. Сводку приводимых Ридом (Reed, 1955) данных о частоте конкордантности в отношении разных болезней и дефектов ОБ и ДБ см. в табл. 8.

Данные табл. 8 показывают, что второй партнер — ОБ имеет большие шансы заболеть той же болезнью, которая имеется у его партнера. Поскольку шансы у партнера ДБ невелики, ясно, что именно полное сходство генотипа у обоих партнеров ОБ вызывает их очень высокую конкордантность (сходство) по шизофрении, маниакально-депрессивному психозу, клинически выраженной умственной отсталости. Сходство во внешних условиях и частичное сходство по генотипу лишь в

небольшом проценте случаев обеспечивают развитие той же болезни у двуяйцевого близнеца-партнера.

В случае эпилепсии, врожденного сужения привратника, туберкулеза, диабета ясно выступает большая роль наследственного предрасположения, но наряду с этим выявляется и важная роль какого-то фактора среды, который не всегда налицо даже в том случае, если он действовал на одного близнеца-партнера.

По приводимой Бракони (Braconi L., 1962) сводке данных, охватывающей 583 пары ОБ и ДБ, среди 211 ОБ оказались конкордантными по эпилепсии 61,8% пар, среди 325 ДБ—9,9%, среди 47 пар с точно не установленным характером близнецовости — 8,5%. По его собственным наблюдениям (20 пар ОБ, 31 пара ДБ), конкордантность составляет 80% у ОБ и 35% у ДБ. По-видимому, основной ген эпилепсии является аутосомным доминантом с проявлением, сильно модифицируемым средовыми факторами и генетическим фоном.

В случае заячьей губы, косолапости, врожденного вывиха бедра, хронического суставного ревматизма, острого ревматизма внешние факторы играют еще более значительную роль.

Не следует думать, что данный генотип «фатально» ведет, например, к развитию маниакально-депрессивного психоза, шизофрении или сахарного диабета.

Несомненно, что наличие иного генотипа у партнера ДБ при тех же внешних условиях очень резко снижает шансы на то же заболевание, которое имеется у первого партнера. Однако в случае пары однояйцевых близнецов конкордантность по болезни обусловливается не только сходством в генотипе, но и сходством в тех внешних условиях, которые в данной семье вызвали заболевание у одного близнеца. Это значит, что данные, касающиеся ОБ, устанавливают лишь высокую роль наследственного предрасположения при наличии провоцирующего фактора, тогда как данные, относящиеся к ДБ, демонстрируют недостаточность наличия провоцирующего фактора (вызвавшего заболевание первого близнеца) для того, чтобы у второго близнеца, с иным генотипом, развилось это же заболевание. Иными словами, наблюдения над однояйцевыми близнецами демонстрируют лишь роль наследственного предрасположения на фоне наличия внешнего фактора. Никогда не следует забывать о существовании большого числа не охваченных исследованием ОБ, здоровых по данному признаку.

Огромную помощь в точном установлении роли генотипа и среды, а главное в установлении характера провоцирующего внешнего фактора могли бы оказать наблюдения над однояйцевыми близнецами, рано отделенными друг от друга и развивающимися в разных условиях. Однако пока накоплены лишь некоторые данные о здоровых партнерах ОБ, развивавшихся в разных условиях, тогда как изучение патологий у раздельно развивавшихся партнеров ОБ еще только начинается.

Кай (Kaij, 1960) в обширном исследовании алкоголизма у 48 ОБ и 126 ДБ установил значительно повышенную конкордантность как самого алкоголизма, так и его форм у ОБ по сравнению с ДБ. Автор пришел к выводу, что психические дефекты алкоголиков часто являются не столько следствием алкоголизма, сколько причиной его.

В отношении исхода туберкулезного заболевания у больных ОБ и ДБ очень любопытно проведенное спустя 20 лет изучение судьбы ранее регистрированных больных близнецов. Оказалось, что из 19 пар ОБ 5 пар умерли, 8 пар выздоровели, в 6 парах один партнер умер, другой выздоровел; из 20 пар ДБ 4 пары выздоровели, в 16 парах один выздоровел, другой умер. Таким образом, среди ОБ сходный исход болезни наблюдался в 13 парах из 19 (68,4%), а среди 20 пар ДБ — только в 4 парах (26%).

Сравнительные исследования близнецов выявили роль наследственного предрасположения в развитии даже таких заболеваний, наследственность которых и не предполагалась.

Вершуер (Verschuer O., 1961), подытоживая данные литературы по инфекционным заболеваниям у одно- и двуяйцевых близнецов, получил небезынтересные данные, которые сокращенно приводятся в табл. 9.

Из этих данных видно, что при кори, коклюше и ветряной оспе наследственное предрасположение никакой роли не играет, а решающее значение имеет наличие или отсутствие возбудителя в среде. При дифтерии, свинке, ангине, воспалении легких можно подозревать роль различий в предрасположении, тогда как при полиомиелите и туберкулезе наследственное предрасполо-

Таблица 9

Характеристика конкордантности одно- и двуяйцевых близнецов по заболеваемости различными инфекционными болезнями

Заболевание	ОБ		ДБ	
	число пар	% конкордантности	число пар	% конкордантности
Корь	1 629	97,4	1 996	95,7
Коклюш	1 047	97,1	1 287	92
Скарлатина	327	54,6	381	47,1
Дифтерия	282	50	340	37,7
Ветряная оспа	496	92,8	517	89,2
Свинка	253	88,4	331	72,1
Ангина	309	51,1	204	39,7
Воспаление легких	328	32,3	472	18,2
Полиомиелит	14	35,7	33	6,1
Туберкулез	386	52,8	930	20,6

жение имеет очень большое значение. В связи с этим особый интерес имеют данные большого ретроспективного обследования близнецов, проделанного Маршаллом и др. (Marschall et al., 1962) в Англии.

Маршалл и др. провели обширное ретроспективное обследование 2537 пар близнецов-детей в отношении их заболеваемости различными широко распространенными болезнями. Во многих случаях они установили гораздо большую конкордантность однояйцевых близнецов по сравнению с двуяйцевыми. Основные результаты по болезням со статистически достоверно повышенной конкордантностью даны в табл. 10.

Значительная конкордантность была обнаружена и по многим другим болезням, например гипертонии (27,3% конкордантности у ОБ, 5,9% у ДБ), но на недостаточном числе парных близнецов (в случае гипертонии — на 32 парах). Однако следует помнить, что ОБ обычно сильнее контактируют друг с другом, чем ДБ, а это может существенно повысить их шансы на совместное заражение или заражение друг от друга в случае инфекционных болезней, а также и на конкордантность по «бытовым» заболеваниям, например по варикозам или грыже. Таким образом, эффект наследственного

Таблица 10

Конкордантность по заболеваемости у ОБ и ДБ

Заболевание	Процент конкордантности	
	у ОБ	у ДБ (однополые)
Аппендицит	16,3	6,8
Доброкачественные опухоли	20	12,7
Инфекционные заболевания грудной полости (туберкулез и др.)	36,3	19,9
Воспаление среднего уха	30,1	9,8
Экзема	28,6	8
Эпилепсия	37,2	1,8
Грыжа	25	10,9
Инфекционный гепатит	45,5	18,2
Ревматизм	26	10,5
Косоглазие	41,3	19,3
Ветряная оспа	30,0	12,9

тождества может реализоваться очень опосредованно и может не иметь никакого отношения к каузальным механизмам. С другой стороны, этот неотобранный материал ярко характеризует роль генотипа и при таких заболеваниях, при которых трудно заподозрить роль генотипа, как, например, при аппендиците.

Сходство между партнерами ОБ иногда выражается самым неожиданным образом. Так, Темпльтон (Templeton, 1961) описал внезапную смерть двух ОБ, родившихся в 1905 г., от разрыва аневризмы аорты: одного 4/X 1955 г., другого спустя 4 года — 16/X 1959 г. В первом случае разрыв имел длину 1 см, в другом — 1,5 см.

К совершенно неправильным выводам может привести анализ опубликованных в литературе казуистик, так как публикуются не все, а лишь наиболее «любопытные» случаи, а к таковым относится, например, совпадение заболеваний у однояйцевых близнецов. Так, собирая казуистику множественного склероза, Курциус отметил эту болезнь у 13 конкордантных пар ОБ и у 12 дискордантных пар ДБ, т. е. полученный результат как бы говорил об очень большой роли наследственного предрасположения в этиологии болезни. Но, проведя анализ неотобранного материала по исследованию близнецов, Маккей и Мириантопулос (Mackey, Miriantopulos, 1951) обнаружили конкордантность лишь у двух из 29 пар ОБ и у одной из 25 пар ДБ, что свидетельствует о бесспорно господствующей роли внешних условий.

Нирман (Niermann, 1958) опубликовал данные по неотобранным парам близнецов с кожными болезнями, представляющие существенный интерес в качестве контроля и подтверждения литературных данных о кожных болезнях у близнецов, не вполне достоверных в силу возможности опубликования в печати лишь случаев, наиболее «любопытных» в силу совпадения болезни у обоих близнецов.

Поскольку данные предыдущих исследователей и Нирмана во многом совпали, мы их объединили в табл. 11.

Таблица 11

Кожные болезни у близнецов

Заболевание	ОБ		ДБ	
	число пар	% конкордантности	число пар	% конкордантности
Себорея	75	61,3	81	30,9
Чешуйчатый лишай . . .	22	63,6	16	6,2
Угри	46	97,8	32	25
Рак кожи	7	71,4	8	0
Ангиомы	7	14,3	18	11,1
Нейродермит	3	100	4	0

Большая роль наследственного предрасположения в заболевании себореей, чешуйчатым лишаем, угрями очевидна. По исследованиям рака кожи и нейродермита данные недостаточны, а существенная роль генотипа в ангиомах практически исключена.

Исследование Нирмана показывает также, с какой осторожностью нужно подходить к литературной казуистике. Так, подбор литературных данных «выявил» высокую конкордантность кожного туберкулеза у ОБ (75%), низкую — у ДБ (12,5%), тогда как по неотобранным наблюдениям автора (39 пар) по этому заболеванию у ОБ и ДБ обнаружилась очень низкая и притом одинаковая конкордантность (10 и 12%).

Кемпбелл (Campbell, 1961) на основании изучения 38 пар близнецов установил почти постоянную дискордантность ОБ по врожденной болезни сердца; следовательно, в этом заболевании наследственность не играет существенной роли.

Большое значение наследственности в аллергиях показали исследования Шнайдера (Schnyder, 1960). Среди 12 пар ОБ конкордантными по аллергии оказались 6, среди 23 пар ДБ — одна пара.

Однако критическое изучение рака у близнецов обнаружило, что из 129 пар ОБ конкордантность по этому заболеванию имелась у 25 пар (19,2%), среди ДБ — у 44 из 287 пар (15,3%) (Вершуер, 1956). Таким образом, незначительная роль унаследованных факторов в этиологии основной массы злокачественных опухолей очевидна.

Применение близнецового метода к изучению этиологии злокачественных опухолей внесло очень большие коррективы в представления о причинах этой болезни. В силу большой частоты рака у пожилых людей удалось найти немало родословных с высокой частотой этой болезни: уже при подборе родословных по признаку долголетия (во многих случаях обусловленного социально-экономическими факторами) можно получить частоты рака, сильно завышенные по сравнению с контролем — обычным населением.

Особенную ценность как доказательство малой роли унаследованных от родителей факторов в этиологии рака имеют обширные данные Хауге и Харвальда (Hauge, Harvald, 1961) по исследованию близнецов (Дания). Исходя из сведений о 23 000 зарегистрированных в 1870—1910 гг. парах близнецов, они установили местопребывание 70% этих близнецов. За вычетом непрослеженных пар, далее 9400 пар, в которых один или оба партнера умерли в возрасте моложе 5 лет, и 940 недообследованных пар они изучили 6300 пар близнецов. Выключив все пары, в которых партнер, не заболевший раком, умер в возрасте до 40 лет, авторы получили неотобранные данные о близнецах с опухолевым заболеванием не менее чем у одного партнера. Основные сведения о конкордантности по самой опухолевой болезни и локализации опухоли приведены в табл. 12.

Таким образом, наследственное предрасположение

Таблица 12

Данные о конкордантности опухолевой болезни у ОБ и ДБ по Хауге и Харвальду

Локализация опухоли	ОБ конкордантность			ДБ конкордантность		
	по наличию рака		по его локализации	по наличию рака		по его локализации
	N	%	%	N	%	%
Желудок	34	20,5	5,8	58	22,4	6,8
Толстая и прямая кишка	27	22,2	14,8	36	27,7	5,5
Грудь	22	22,7	9	30	16,7	13,3
Матка	10	0	0	31	12,9	0
Легкие	10	20	0	21	0	0
Мезодермальные опухоли . . .	10	0	0	35	0	0
Все опухоли (в том числе и других органов) и все локализации	156	19,2	6,4	293	15,6	3,4

к раку играет небольшую роль и еще меньшую — к раку какого-либо органа. Если предрасположение к раку определенной локализации и существует, то только в отношении толстой и прямой кишки.

Действительно, лишь очень немногие формы злокачественных и др. опухолей, обусловливающие численно менее 1% заболеваний, имеют строго наследственную природу. К ним относятся: доминантно наследующийся нейрофиброматоз, рецессивный ксантоматоз, рецессивная пигментная ксеродерма, доминантная ретинобластома и доминантный полипоз. В этиологии частых форм рака большое значение имеют не унаследованные от предков мутации, а мутации, возникающие в самом организме будущего больного. Вопрос о роли соматических мутаций в этиологии злокачественных опухолей будет рассмотрен ниже, в гл. 8.

Данные об относительной роли наследственности и среды в изменчивости количественных признаков еще в большей мере, чем в случае качественных признаков, имеют чисто ориентировочное значение, притом лишь для тех условий и той группы населения, по которой эта роль определена. Например, данные, полученные при исследовании группы населения, живущего в очень тяжелой эпидемиологической обстановке, в условиях свободных браков (панмиксии) в пределах очень многочисленных групп (например, городская прослойка, сходная по религиозному, национальному и экономическому признаку, не разделенная на отдельные эндогамные группы) и данные, полученные в эндогамной группе, живущей в благоприятных эпидемиологических условиях, неизбежно выявят совершенно разную роль наследственности и среды в этиологии слепоты, глухоты и других болезней смешанной этиологии. Однако с рядом оговорок определение относительной роли среды и генотипа все же представляет большой интерес. Для этого либо пользуются простой формулой (см. ниже), либо коэффициентами корреляций.

Относительную силу действия генетических факторов (Г) по сравнению с силой действия средовых (С) можно определить в первом приближении по формуле:

$$\frac{\text{Г}}{\text{С}} = \frac{\text{Разница между ДБ—разница ОБ}}{\text{Разница между ОБ}}.$$

Определение роли наследственности (h^2) в изменчивости количественных признаков производится у близнецов по формуле:

$$h^2 = \frac{\sigma^2_{\text{ДБ}} - \sigma^2_{\text{ОБ}}}{\sigma^2_{\text{ДБ}}}$$

где $\sigma^2_{\text{ОБ}}$, дисперсия у однояйцевых пар, рассматривается в качестве результата воздействия внешних условий, а $\sigma^2_{\text{ДБ}}$, дисперсия у двуяйцевых пар,— как результат наложения изменчивости, вызванной воздействием внешних факторов, на изменчивость, вызванную внутренними факторами.

Наследуемость (h^2) здесь отнюдь не является показателем того, в какой мере признак обусловливается наследственностью; «наследуемость» обозначает лишь, в какой мере изменчивость признака обусловлена генетическими факторами.

По данным Кларка (Clark, 1956), анализ дисперсии размеров тела у ОБ и ДБ устанавливает большую роль наследственности в детерминации изменчивости размеров тела (табл. 13).

Таблица 13

Анализ дисперсии размеров тела у ОБ и ДБ

Показатель	h^2
Вес тела	0,69
Высота тела	0,88
Длина головы	0,54
Ширина головы	0,72
Ширина скуловой дуги	0,60
Ширина носа	0,66
Высота лица	0,74

Кроме того, для оценки относительной роли наследственности и среды используется определение корреляции показателей количественного признака у партнеров ОБ и ДБ.

При чисто наследственной детерминации изменчивости данного количественного признака в группе населения коэффициент корреляции между показателями признака у партнеров ОБ будет составлять +1. У пар ДБ, как и у пар двух братьев или двух сестер, имеющих 50% общих генов, коэффициент корреляции, главным образом в зависимости от преобладающей роли промежуточных или доминантных генов при 100% генетической детерминации изменчивости признаков, должен составлять от 0,3 до 0,6. Коэффициенты корреляции по некоторым признакам у близнецов приведены в табл. 14.

Таблица 14

Коэффициенты корреляции r размеров тела у близнецов (по Ленцу, 1961)

Количественный признак	ОБ		ДБ
	выросшие вместе (50 пар)	выросшие врозь (19 пар)	(50 пар)
Рост	0,93	0,97	0,64
Вес	0,92	0,89	0,63
Ширина головы	0,91	0,88	0,65
Длина головы	0,91	0,92	0,69

Таким образом, раннее разделение партнеров ОБ слабо влияет на сходство между ними по количественным признакам, а различия по этим признакам между партнерами ДБ в основном наследственно обусловлены.

Однако надо все время помнить о том, что эти соотношения между ролью наследственности и среды правильны лишь для определенных условий среды. Эту чрезвычайно важную оговорку сделал и основоположник исследований близнецов Гальтон, указав: «Неизбежен вывод, что наследственность влияет значительно сильнее, чем средовые условия, если только различия в условиях среды не превосходят тех различий, которые обычно имеют место в рамках одного общественного слоя, в одной стране».

В высокой степени отражаются условия среды, условия развития на тех показаниях, которые дают различные тесты (Бине, Отиса, Станфорда), применяемые для установления так называемого коэффициента интеллигентности (табл. 15).

Таблица 15

Корреляция «коэффициента интеллигентности» у близнецов (по Ленцу, 1961)

Тест	ОБ		ДБ
	выросшие вместе (50 пар)	выросшие врозь (19 пар)	(50 пар)
Бине	0,91	0,67	0,64
Отис	0,92	0,73	0,62
Станфорд	0,96	0,51	0,88

В то время как по физическим признакам у ОБ, выросших врозь, коэффициент корреляции почти столь же высок, как и у ОБ, выросших совместно, корреляция по «коэффициенту интеллигентности» примерно такова же, как и у ДБ, выросших совместно.

Большая разница между высокими коэффициентами корреляции у совместно выросших партнеров ОБ и низкими у раздельно выросших ОБ свидетельствует о том, что лишь при одинаковых условиях среды изучаемые «коэффициенты интеллигентности»[1] в большой степени зависят от наследственных свойств.

О том, что конкордантность у ОБ определяется и тождеством генотипа, и сходством среды, а также сходным поведением идентичных генотипов, попавших в одинаковые условия, особенно необходимо помнить при оценке данных о гомосексуальнсти и преступности у близнецов. Исследование гомосексуальности у близнецов выявило высокую конкордантность у ОБ, невысокую — у ДБ.

---

[1] Эти коэффициенты имеют весьма условное значение, но более достоверные пока не вошли в практику.

По данным Кальмана (1952), у 44 пар ОБ обнаружена 100% конкордантность, тогда как среди 51 пары ДБ конкордантными оказались лишь 13. Все гомосексуальные ОБ категорически отрицают связь со своим партнером. В ряде случаев гомосексуализм развивался у раздельно воспитанных партнеров, однако исключить общность влияний среды почти невозможно.

Большое число исследований было проведено в ФРГ, США, Голландии, Финляндии и Японии по изучению преступности у ОБ и ДБ. Общеизвестно стремление буржуазных криминалистов замалчивать социальные корни преступности и выискивать наследственные причины преступности.

Естественно, что некоторые исследователи стремились доказать фатальную генотипическую обусловленность преступления. Первый труд так и был назван: «Преступление как судьба» [Ланге (Lange, 1929)]. Данные этих исследований приведены в табл. 16.

Таблица 16

Конкордантность и дискордантность преступности у ОБ и ДБ (по сводке К. Штерна, 1960)

ОБ		ДБ	
N	% конкордантности	N	% конкордантности
143	68	142	28

Несмотря на явную тенденциозность некоторых из этих сообщений, их следует не игнорировать полностью, а критически разбирать, хотя бы для демонстрации дефектов, свойственных близнецовому методу. Сравнительно малое число двуяйцевых близнецов (при безотборном сборе данных их должно быть в $1^1/_2$—2 раза больше, чем ОБ) свидетельствует о том, что материал явно отобран (пусть непроизвольно) по признаку эффектного сходства в наличии преступности у обоих близнецов-партнеров ОБ. (Если преступление совершил один из ОБ, то его партнер обычно тоже попадает под наблюдение.)

Но, и это еще более важно, как правильно отмечает К. Штерн, «можно думать, что большое сходство среды у ОБ играет важную роль в их поведении. Если ненаследственный случай приводит к тому, что один из партнеров совершает преступление, не будет ли сходство в среде и столкновениях со средой приводить его партнера к сходному преступлению? И, наоборот, если ненаследственный случай приводит одного близнеца к преступлению, станет ли тоже преступником его неидентичный партнер, который вряд ли находится полностью в той же специфической среде?». Далее К. Штерн говорит, что «данные о преступности среди близнецов показывают лишь, что идентичность генов в сочетании с полным сходством в социальных условиях, во всяком случае в раннем детстве, с большей вероятностью приводят в тюрьму обоих ОБ, чем двух ДБ, неидентичных по генам и имеющих менее сходный социальный опыт». Возможно, «что более высокая конкордантность по криминальности у ОБ главным образом или исключительно является результатом их более сходных социальных столкновений».

Рассматривая материалы книги Ланге, С. Г. Левит (1930) справедливо указал, что ОБ гораздо более дружны между собой, чем ДБ, и поэтому в качестве контроля следовало бы взять не только ДБ, но и пары людей, живущих в тесной дружбе, пусть даже неродственных.

Если одни социальные воздействия приводят человека данного генотипа к преступлению, то другие социальные же воздействия могут сделать его очень ценным человеком.

Очень важные наблюдения получены при изучении однояйцевых близнецов, попавших в разные условия. Это дает возможность установить, какие особенности у обоих партнеров остаются одинаковыми вопреки различиям в среде, а какие развиваются по-разному. Тождественность обоих генотипов при различиях в среде позволяет с особой точностью установить роль внешних факторов, так как для каждого «подопытного» близнеца имеется «контроль», генотипически идентичный. Например, относительно небольшое количество однояйцевых близнецов, на которых проверяется эффективность медикаментозного лечения какого-либо заболевания, может дать столь же ценные сведения, как и анализ результатов массового применения на генетически разнородном контингенте больных.

Заканчивая обзор литературы по изучению ОБ и ДБ, необходимо рассмотреть некоторые проблемы общего значения.

Как совместить данные, что комплект генов, детерминаторов индивидуальных особенностей, фиксируется в момент оплодотворения яйца, с представлением о человеке как об активном творце своей личности и своего жизненного пути в конкретных условиях социальной среды?

Как следует воспринимать в свете фактов, установленных генетикой, в частности изучением близнецов, представление о фатальной роли наследственности и противоположное представление, по которому наследственность в индивидуальном развитии никакой роли не играет?

Ненаследование потомством особенностей, приобретенных родителями в ходе индивидуального развития, в том числе и условных рефлексов, показывает, что высшая нервная деятельность определяется условными рефлексами, не унаследованными, но вырабатываемыми индивидуально. Таким образом, индивидуально достижимый уровень умственной деятельности в огромной мере определяется условиями среды и личной активностью. Если у однояйцевых близнецов, воспитывавшихся в разных условиях, как правило, почти полностью сохраняется внешнее сходство, то тесты, которыми определяют в США (весьма условно) так называемый «коэффициент интеллигентности» устанавливают у таких идентичных по генотипу партнеров огромные различия.

Таким образом, наряду с большим числом особенностей, в большой мере детерминируемых наследственностью, существует обширная область ненаследственных, индивидуально приобретаемых особенностей, которые в подавляющем большинстве случаев определяют, в частности, функцию центральной нервной системы. Следовательно, длительная недооценка роли наследственности не должна сменяться недооценкой среды, которая может способствовать или, наоборот, тормозить развитие различных наследственных особенностей.

Устанавливая весьма большое значение среды для реализации наследственных свойств, научная генетика отвергает лженаучные теории о превосходстве одних наций и классов над другими. Генетика четко показывает, что «нельзя определять и сравнивать действительную ценность индивидов, если члены общества разделены на классы, крайне разнящиеся по своим привилегиям, если не созданы такие экономические и общественные условия, которые обеспечивают всем людям примерно равные возможности». (Из Эдинбургского «Манифеста генетиков».) Данные генетики ясно свидетельствуют о неизбежности подавления громадного количества дарований в частнособственническом обществе и обосновывают демократический принцип предоставления всем людям равных и максимальных условий для развития.

Многообразие, множественность и разнородность наследственных задатков и закон независимого расщепления генов вскрывают причины наблюдаемого нами в жизни разнообразия и разнородности способностей. Эти факты и данные о возможности полного непроявления или гипертрофированного проявления наследственного свойства в зависимости от условий среды указывают на настоятельную необходимость предоставления широчайших и разнообразнейших возможностей развития всех индивидуальных способностей. Вместе с тем генетика указывает на важность активного выбора круга деятельности, соответствующего способностям индивида, разумеется, не на основе определений, регистрирующих уровень лишь немногих способностей, наиболее бросающихся в глаза или наиболее легко измеряемых тестами.

ЛИТЕРАТУРА

Канаев И. И. Близнецы. Л., 1959, 1—382.

Левит С. Г. Предисловие. Труды Медико-генетического института, 1936, 4, 5—16.

Braconi L. La ricerca gemellologica nell'epilepsia. Acta genet. med. Gemellolog., 1962, IV, 9, № 2, 138—557.

Campbel. Twins and congenital heart disease. Acta Genet. med. gemellolog., 1961, 10, № 4, 443—456.

Clark P. I. The heritability of certain anthropometric characters as ascer -tained from measurements of twins. Am. J. Hum. Genet., 1956. 8, № 1, 49—54.

Fink A. Über die Vererbung des Zyklus. Zblt. Gynäkologie, 1954, **76**, № 50, 2183—2189.

Hauge M., Harvald B. Malignant growth in twins. Acta. Genet. stat. med., 1961, **11**, № 4, 327—378.

Jarvik L. F. et al. Survival trends in a senescent twin population Am. J. Hum. Genet., 1960, VI, **12**, № 2, 170—179.

Jarvik L. F., Falek A. Cancer rates in aging twins. Am. J. Hum. Genet., 1961, **13**, № 4, 413—322.

Kaij L. Studies on the etiology and sequels of abuse of alcohol Lund, 1960, 1—144.

Kallmann F. J. Heredity in health and mental disorder. New York, 1953, 1—315.

Kallmann F. J., Sander G. Twin studies on aging and longevita. J. Hered., 1948, 39, 12, 349—357.

Kallmann F. J. The genetics of psychoses. An analysis of 1232 twin index families. Am. J. Hum. Genet., 1950, **2**, № 4, 385—390

Lange J. Verbrechen als Schicksal. Leipzig, 1929, 1—96.

Lenz W. Medizinische Genetik. Stuttgart, 1961, 1—197.

Marshall A. G. et al. Heredity in common disease. Brit. med J., 1962, 6/1, № 5270, 1—5.

Newman H. H., Freeman F. N., Holzinger K. J. Twins. A study of heredity and environment. Chicago Univ. Press, 1937. 1—360.

Niermann H. Bericht über 230 Zwillinge mit Hautkrankheiten Zeitschr. menschl. Vererbungsl., 1958, **34**, № 5, 483—487.

Osborne R. H., De George F. V. Genetic basis of morphological variation. An evaluation and application of the twin study method. Cambridge (Mass.) 1959, XXII, 1—204.

Petri E. Untersuchungen zur Erbbedingtheit der Menarche. Ztschr Morph. Anthropol., 1934, 33, № 1, 43—48.

Reed S. C. Counseling in medical genetics. Philadelphia—London 1955, 1—268.

Schnyder U. W. Neurodermitis, Asthma-Rhinitis. Eine genetisch-allergologische Studie. Acta Genet. med. suppl. ad v. 10 (1960), 1—160.

Stern C. Principles of human genetics. San Francisco, 1960, 1—753.

Templeton W. C. Identical twins death from rupture of dissecting aneurism of aorta. Brit. med. J., 1961, 29/IV, № 2341, 1216.

Turpin R. et al. Presomption de monozygotisme en depit d'un dimorphisme sexuel: sujet masculin XY et sujet neutre haplo X. C. r. Acad. sci., 1961, 252, № 19, 2945—2946.

Verschuer O. Genetik des Menschen. München—Berlin, 1959, 1—427.

Verschuer O. Die Frage der Erblichkeit bei Infektionskrankheiten und malignen Tumoren. Dtsch. med. Wschr., 1961, 26/V, 86, № 21, 1029—1035.

ГЛАВА IV

ТЕОРИЯ ПОПУЛЯЦИИ (МУТАБИЛЬНОСТЬ; СТРОЕНИЕ ПОПУЛЯЦИЙ И ИЗОЛЯТОВ; РОЛЬ БРАКОВ МЕЖДУ РОДСТВЕННИКАМИ; РАДИАЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ)

Сходство, наблюдаемое между двумя однояйцевыми близнецами, обладающими одинаковым генотипом, наглядно показывает, что весьма большая доля различий, морфологических и физиологических, наблюдаемых у человека, является наследственной.

Широта, размах, разнообразие наследственных различий, обнаруживаемых у человека, порождены чрезвычайно сложной системой взаимодействия явлений мутабильности наследственных факторов, сохранения возникших мутаций в популяциях, расщепления этих мутаций в потомстве и постоянного действия отбора. Необходимо, таким образом, хотя бы в элементарном виде познакомиться с закономерностями возникновения и распространения наследственных различий.

1. МУТАБИЛЬНОСТЬ

В силу огромного разнообразия существующих генотипов пока совершенно невозможно прямое определение частоты возникновения новой мутации. Новый наследственный признак может быть обусловлен расщеплением рецессивного гена, давно возникшего и скрыто передававшегося ряду поколений, или комбинацией нескольких наследственных факторов, порознь данный признак не вызывающих. Появление потомка, обладающего новым доминантным признаком, не доказывает возникновения мутации, так как могло иметь место неполное проявление в прошлых поколениях или внебрачное происхождение. Это заставляет прибегать к косвенному методу установления частоты возникновения новых мутаций на основе принципа равновесия между мутационным процессом возникновеня нового, очень вредного, почти летального наследственного изменения и частотой появления носителей этого изменения.

Если частота появления в обширных популяциях лиц, проявляющих очень вредную мутацию, будет значительно превышать частоту ее мутационного возникновения, то вследствие вымирания носителей частота мутации будет снижаться. Если возникновение мутаций, наоборот, не уравновешивается вымиранием носителей, то частота носителей мутаций будет возрастать. Рассматривая совокупность большого числа изолятов и обширных популяций, можно рассчитывать на наличие равновесия между обоими процессами. По частоте появления особей, обладающих теми или иными мутационными признаками, и интенсивности их гибели можно подсчитать частоту мутационного появления генов данной категории, компенсирующего эту убыль. В частности, для мутаций, рецессивно-летальных в младенческом, детском или юношеском возрасте, формула равновесия чрезвычайно проста: частота возникновения мутации в гамете за поколение равна частоте появления гомозиготных носителей мутации в группе популяций.

Формулировка этого принципа равновесия (В. П. Эфроимсон, 1932) и применение его к человеку с использованием данных о частоте среди населения таких тяжелых наследственных аномалий, как гемофилия, ювенильная амавротическая идиотия, инфантильная амавротическая идиотия, ретинобластома, пигментная ксеродерма, слабоумие (идиотия), слепота и т. д., показали, что частота возникновения отдельных вредных мутаций одного гена у человека имеет величину порядка 1—2 на 100 000 генов в гамету за поколение. К этим же выводам позднее пришел и Холден (1935). С тех пор в мировой литературе опубликовано много новых данных, подтверждающих эти цифры. Сведения о частоте мутирования ряда генов, особенно сильно подпадающих под действие отбора, приведены в ряде сводок. Порядок частоты возникновения мутаций более или менее точно определен лишь в случае генов, изменение которых очень резко ограничивает жизнеспособность или плодовитость, так как пока не существует еще методов измерения частоты возникновения мутаций, не влекущих столь тяжелых последствий.

Основные данные по частоте возникновения мутаций, выведенные на основании принципа равновесия между мутационным процессом и отбором, приведены в табл. 17.

Все методы вычисления суммарной частоты мутирования у человека основаны на очень непрочных и неточных допущениях. Ряд авторов исходит из того, что избыточная смертность мужских эмбрионов за период от зачатия до беременности обусловлена вредными и летальными мутациями, находящимися в единственной X-хромосоме.

Избыточная смертность мужских плодов по вычислениям Фрота-Пессоа (Frota-Pessoa, 1961) составляет 1,22% от всех зачатий и требует для своего поддержания возникновения вредных и летальных мутаций с суммарной частотой 0,68% в X-хромосоме за одно поколение.

Если исходить из частоты мутирования индивидуальных генов $2 \cdot 10^{-5}$ то в X-хромосоме должно находиться $6{,}8 \cdot 10^{-3} : 2 \cdot 10^{-5} = 340$ локусов, способных давать вредные мутации. Поскольку по цитологическим данным длина X-хромосомы человека составляет всего 6,2% длины всех хромосом, во всем гаплоидном наборе имеется $340 : 6{,}2 \cdot 10^{-2} = 5474$ локуса. Суммарная частота возникновения рецессивных мутаций, летальных или вредных на эмбриональной стадии, вычисляется делением частоты мутирования в X-хромосоме (0,68%) на долю X-хромосомы во всем гаплоидном наборе (6,2%) и составляет около 12%.

При всей условности расчета он дает цифры, близкие к полученным, тоже очень условными, но совершенно иными методами.

Таким образом, приблизительно каждая десятая половая клетка несет какую-либо *вновь возникшую* мутацию, в большинстве случаев рецессивную.

Таблица 17

Частота возникновения мутаций у человека по Кроу (Crow, 1961) и другим источникам

Заболевание	Частота мутирования в гаметах	Автор
	Доминантные факторы	
Эпиройя (туберозный склероз)	$0{,}8\times10^{-5}$	Гунтер и Пенроз, 1935
Аниридия	$0{,}5\times10^{-5}$	Мелленбах, 1947, Пенроз, 1956
Микрофтальмия	$0{,}5\times10^{-5}$	Шёгрен и Ларсон, 1949
Синдром Ваарденбурга (частичный альбинизм и глухота)	4×10^{-5}	Ваарденбург, 1951
Мышечная дистрофия (плече-лопаточная форма)	$0{,}5\times10^{-5}$ $<0{,}5\times10^{-6}$	Бекер, 1957 Мортон и Ченг, 1959
Аномалия Пельгера (полиморфноядерных лейкоцитов)	$0{,}9\times10^{-5}$	Патау и Нахтсгейм, 1946, Нахтсгейм, 1954, Вершуер и Эббинг, 1955
Боковой амиотрофический склероз	3×10^{-5}	Габерландт, 1959, Вершуер и Эббинг, Нахтсгейм и др., 1960
Миотония	$1{,}6\times10^{-5}$	Клейн, 1958
Миотония врожденная	$0{,}4\times10^{-5}$	Клейн, 1958
Хорея Гентингтона	$0{,}5\times10^{-5}$ $0{,}2\times10^{-5}$ $1{,}0\times10^{-5}$	Рид и Ниль, 1959
Хондродистрофия	4×10^{-5} 6×10^{-5} 6×10^{-5}	Холден, 1935; Мерх, 1941; Пенроз, 1956; Такахаши, 1959; Ниль и др., 1959.
Ретинобластома	$1{,}5\times10^{-5}$ $2{,}3\times10^{-5}$ $0{,}6\times10^{-5}$ $0{,}4\times10^{-5}$	Пенроз, 1956; Ниль и Фоллс, 1951; Маклин, 1960; Фогель, 1957
Нейрофиброматоз	$13-25\times10^{-5}$	Кроу и др., 1956
Арахнодактилия	$8-10\times10^{-5}$	
Глухота	$4{,}7\times10^{-5}$	Ченг и др., 1959
Полипоз толстого кишечника	5×10^{-6} 1×10^{-5}	

Продолжение таблицы 17

Заболевание	Частота мутирования в гаметах	Автор
Рецессивные факторы (аутосомные)		
Альбинизм	$3{,}3-7\times10^{-5}$	
Врожденный ихтиоз	$1{,}1\times10^{-5}$	
Пузырчатый эпидермолиз	5×10^{-5}	
Полная цветовая слепота	$2{,}8\times10^{-5}$	
Инфантильная амавротическая идиотия	$1{,}1\times10^{-5}$	
Транспозиция внутренних органов[1]	1×10^{-4}	
Микроцефалия	$2{,}7\times10^{-5}$	
Сцепленные с полом рецессивы		
Гемофилия	$2{,}0\times10^{-5}$ $3{,}2\times10^{-5}$ $2{,}7\times10^{-5}$	Холден, 1935, 1947, 1949; Андреассен, 1943; Фогель, 1955
Мышечная дистрофия, сцепленная с полом	$9{,}5\times10^{-5}$ $5{,}5\times10^{-5}$ $4{,}3\times10^{-5}$ $8{,}9\times10^{-5}$ $9{,}9\times10^{-5}$	Стефенс и Тайлер, 1951; Стивенсон, 1953; Уолтон, 1955; Мортон и Ченг, 1959
Аутосомные рецессивные факторы		
Мышечная дистрофия тазового пояса[2]	6×10^{-5}	Мортон, 1960; Мортон и Ченг, 1952; Ченг и др., 1959
Глухонемота[2]	$4{,}5\times10^{-4}$	Мортон, 1960
Тяжелое слабоумие[2]	$1{,}5\times10^{-3}$	Мортон, 1960
Факторы, вызывающие гибель от рождения до зрелости[2]	4×10^{-2}	Мортон и др., 1956

---

[1] Арге (Arge, 1960).

[2] Для всех рецессивных локусов суммарно.

2. РАСПРОСТРАНЕНИЕ МУТАЦИЙ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ

Единично возникшие мутации могут передаваться потомству очень многие поколения, что удается в некоторых, особо благоприятных случаях наблюдать, в особенности если речь идет о мутациях, вызывающих доминантно наследующееся четкое внешне видимое изменение. Так, в 1917 г. в ряде семей было описано доминантное наследование симфалангии, наблюдаемое на протяжении многих столетий в некоторых родах, происходящих от Джона Тальбота, родившегося в 1390 г., (одного из героев драм Шиллера, Шекспира и пьесы Б. Шоу), знаменитого полководца Столетней войны, от которого, по преданию, и наследовалась симфалангия. В 1874 г. при ремонте гробницы Тальбота на его скелете были обнаружены следы предсмертных ранений, полученных Тальботом в бою под Шатильоном в 1453 г. и описанных в хрониках эпохи Столетней войны. Оказалось, что на скелете видна и симфалангия (синостоз), которую, таким образом, удается проследить на протяжении 14 поколений, пяти с половиной столетий. В качестве ярких примеров доминантного наследования можно указать на передачу врожденной ночной слепоты, которую унаследовало по прямой линии на протяжении многих поколений не менее 134 потомков Жана Нугаре [Робертс (Roberts, 1959)]. Выступающая длинная нижняя челюсть Габсбургов прослеживается с 1377 г. Ханхарт (Hanhart, 1958) проследил в некоторых семьях амавротическую идиотию до 1730 г., порфирию — до 1670 г., пигментный ретинит — до 1672, 1667 и 1642 гг., атаксию Фридрейха — до 1699, 1678 и 1570 гг. Хорея Гентингтона наблюдалась в одной семье до 1630 г., гемофилия в двух семьях — до 1669 и 1628 гг.

Виктория, королева Англии, родив сына-гемофилика, через своих дочерей и внучек передала гемофилию Вольдемару и Генриху Прусским, Фридриху Гессенскому, царевичу Алексею Романову, Рупрехту Тек-Атлонскому, двум баттенбергским и двум испанским принцам.

Уже составители талмуда настолько хорошо знали о «матриархальном» наследовании гемофилии по женской линии, что это нашло отражение в совершенно точном указании: смерть от кровотечения при обрезании освобождала от обрезания всех родных братьев и двоюродных братьев погибшего, притом братьев двоюродных именно только по женской линии, а не по линии мужской. Таким образом, наблюдения над наследованием гемофилии имеют тысячелетнюю давность.

На распространении отдельных генов могут сильно отражаться чисто случайные моменты неравномерного размножения. Приведем пример. По донесению князя Меньшикова от 1826 г., у шаха персидского Фехт-Али-шаха было: сыновей 66, старших внуков 124, дочерей замужних 53; сыновей у них 135; к восьмидесятилетию его жизни у него было 935 сыновей, дочерей, внуков и правнуков. Любая мутация, которая у шаха пребывала в гетерозиготном состоянии, неизбежно должна была чрезвычайно размножиться среди аристократических родов Персии, связанных с родом шаха брачными узами.

От этих отдельных случаев, имеющих чисто иллюстративное значение, надо перейти к закономерностям распространения и выщепления основной массы возникающих мутантных генов. Картер и Вульф (Carter, Woolf, 1961) составили карты рождения родителей 38 фенилкетонуриков из Юго-Восточной Англии. Оказалось, что значительная часть родителей фенилкетонуриков происходит из Ирландии и Западной Шотландии, как это 20 годами ранее обнаружилось в отношении Нью-Йоркских фенилкетонуриков. Кроме того, было обнаружено, что некоторые фенилкетонурики происходят из небольшого района у польско-литовской границы.

Несомненно, это свидетельствует о подъеме частоты фенилкетонурии в результате дрейфа гена (генетико-автоматического процесса), т. е. случайных колебаний.

Ярким примером такого процесса является, например, преобладание евреев среди больных инфантильной амавротической идиотией. Очень высокая частота родственных браков среди родителей фенилкетонуриков или амавротиков свидетельствует о том, что в результате дрейфа мутация распространилась лишь на сравнительно небольшое число людей, вероятно, в пределах порядка $1 \cdot 10^4$—$1 \cdot 10^5$.

Исследования Картера и Вульфа выявили также очаговость происхождения некоторых других рецессивных заболеваний среди жителей Юго-Восточной Англии.

Лайон (Lyon, 1962) установил, что важным очагом распространения хореи Гентингтона в Шотландии является рыбацкая деревушка на восточном берегу Россшайра. Автор описал 8 семей с болезнью, вероятно, связанных общим предком-мутантом.

В Швеции [(Хеншен (Henschen, 1955)] примерно каждый двухсотый человек несет в гетерозиготном состоянии ген ювенильной амавротической идиотии. Родословные показывают, что причина распространения — это быстрое размножение нескольких десятков родов, по-видимому, восходящих к общему предку, как показывает географическое распределение тех родов, в которых обнаруживался инфантильный амавроз. Тщательное изучение свело «корни» болезни всего к двум родам. В Швеции же описан 331 случай доминантной острой интермиттирующей порфирии и средняя частота больных — $1{,}4 \cdot 10^{-5}$, тогда как в Лапландии средняя частота заболевания поднимается до $1 \cdot 10^{-3}$ только вследствие наличия четырех больших семей с наследственной порфирией. В одной из этих семей было 137 больных порфирией.

Сэнт и Кэрноу (Saint, Curnow, 1962) указывают, что в Западной Австралии частота острой интермиттирующей порфирии составляет около $1 \cdot 10^{-4}$, т. е. промежуточна по сравнению с северо-шведской и южно-шведской.

В качестве примера случайного подъема частоты другой мутации в совсем другой части света можно указать на распространение доминантного гена порфирии (протокопропорфирии) в Южной Африке. Около миллиона белых жителей Южной Африки носят фамилии какого-либо одного из 40 первых колонистов, иммигрировавших в XVII веке, занявшихся фермерством и положивших начало очень плодовитым родам. Колонисты обычно имели очень многодетные семьи, и до сих пор весьма обычны семьи с 10—16 детьми. Фамилии некоторых из первых колонистов в настоящее время носят более чем 30 000 жителей.

Дин и Барнес (Dean, 1957; Dean, Barnes, 1958) диагностировали 564 случая порфирии в 54 больших семьях. Все эти больные порфирией, по-видимому, происходят от одного голландца-порфирика, женившегося в Капской колонии в 1688 г. и положившего начало обширному разветвленному роду очень плодовитых буров-фермеров. При обследовании популяции 1253 белых африкандеров обнаружено 15 больных порфирией. Таким образом, частота носителей гена превышает 1%, а общее число их может превышать десяток тысяч.

По данным Курланда (Kurland, 1956), смертность от бокового амиотрофического склероза на Марианских островах и острове Гуам составляет до 400 на 100 000 жителей, что более чем в 100 раз превышает смертность от этой болезни в других странах, как, например, в США, Канаде, Великобритании, Швеции, Норвегии, Голландии, где смертность от этой болезни держится в пределах 1,1—6 на 1 000 000 жителей. Средний срок начала болезни на Гуаме — 44 года; мужчины заболевают почти в два раза чаще женщин. Заболевание обусловливается перерождением клеток передних рогов спинного мозга и проявляется в поражении двигательных ядер мозгового ствола и демиелинизации боковых столбов. Наблюдения Торреса и др. (Torres et al., 1957), по которым жители Гуама, рано переселившиеся в Калифорнию, продолжают заболевать боковым амиотрофическим склерозом, показывают, что повышенная частота болезни на Марианских островах вызвана не местными условиями, а наследственным предрасположением. По данным Габерландта (Haberlandt), изучившего 252 заболевания боковым амиотрофическим склерозом в Вестфалии, в ФРГ болезнь протекает почти так же, как на Гуаме: средний возраст начала заболевания — 42½ года, продолжительность болезни у уже умерших — 5,3 года. Среди больных — 62% мужчин и 38% женщин. В 11% случаев вестфальские заболевания — семейны, из 5 ОБ конкордантна одна пара. Габерландт предполагает аутосомно-доминантное наследование с невысокой пенетрантностью и относительной ограниченностью полом.

Причиной повышенной частоты бокового амиотрофического склероза на острове Гуам, очевидно, является то, что потомство человека, некогда имевшего этот наследственный задаток, по неизвестным нам причинам необычайно сильно размножилось. Произошел так называемый генетико-автоматический процесс, т. е. изменение концентрации гена, обусловленное не отбором, а стохастическими процессами.

Неравномерность размножения отдельных лиц, семей, родов, племен может быть причиной резкого увеличения частоты самых различных генов, в самых неожиданных точках земного шара.

Фроггатт (Froggatt, 1960), изучая альбинизм в Северной Ирландии, обнаружил среди населения численностью 1 394 00 человек 122 альбиноса. Принимая во внимание неполноту выявления, он определил, что фактическая частота альбинизма составляет $11 \cdot 10^{-5}$. Среди новорожденных и детей до 4 лет частота альбиносов составляет $15{,}4 \cdot 10^{-5}$.однако в более зрелых возрастах она значительно снижается вследствие пониженной жизнеспособности альбиносов и составляет к 50 годам и позже только $3{,}8 \cdot 10^{-5}$. Однако местами концентрация гена альбинизма поднялась очень высоко.

В Южной Панаме, в провинции Сан Блаз, среди племени карибе куна живут сотни альбиносов [Стоут (Stout, 1946)]. Тропическое солнце очень сильно обжигает альбинотическую кожу, вызывает частые язвы. Альбиносы физически ослаблены и ведут преимущественно ночной образ жизни, почему их даже называют «детьми луны». Брачная жизнь, деторождение им запрещались целые столетия, и до последнего времени альбиносы этого племени почти не оставляли потомства. Таким образом, альбинизм на протяжении веков очень решительно отметался отбором. Ныне наблюдаемая частота альбинизма обусловлена тем, что много столетий назад гетерозиготные носители гена альбинизма очень сильно размножались.

Беннет и др. (Bennet et al., 1959), обследовав распространение болезни «куру» у горного племени форе в Западной части Новой Гвинеи, обнаружили значительное преобладание женщин среди взрослых, погибших от «куру», и приблизительно одинаковую частоту гибели мальчиков и девочек от этой болезни, если она начинается в детском возрасте. Болезнь развивается в этом возрасте, по-видимому, лишь среди детей тех женщин, которые сами заболевали «куру». Предполагается доминантность гена болезни у женщин, рецессивность у мужчин и раннее начало болезни у гомозиготов. Несмотря на сильное противодействие отбора, эта болезнь обнаружена у сотен людей немногочисленного племени форе [Гайдушек и Зигас (Gaidusek, Zigas, 1959)].

Рид и Чендлер (Reed, Chandler, 1958) установили, что в штате Мичиган в 1940 г. среди почти пятимиллионного населения было 203 больных хореей Гентингтона. Средний срок начала болезни — 35,3 года, средний срок госпитализации — 48,5 года, средний срок смерти — 53,5 года. В результате позднего развития этой тяжелейшей болезни она сравнительно слабо отражалась на численности потомства, которое оставалось от людей, обладавших этим вредным геном.

В Швейцарии имеется не менее 12 очагов рецессивной глухоты. Самый крупный из них находится в Среднем Валлисе, на правом берегу Роны: в селении с 2200 жителей имеется более 50 глухонемых, а около 400 человек гетерозиготно по гену глухонемоты и почти у половины их обнаруживаются слабые дефекты слуха. Глухонемые размножаются мало, и высокая местная частота заболевания обусловлена дрейфом генов [Секретан (Secretan, 1954)]. Если появление больных обусловлено изолированностью района и высокой частотой родственных браков, то высокая частота носительства вызвана случайным размножением рода — носителя гена.

На каждую мутацию, случайно размноженную до такой высоты, приходится множество мутаций, совершенно исчезнувших или пребывающих в малой концентрации.

Эти примеры (размножение гена амавротической идиотии в Швеции, гена порфирии — в Южной Африке и в Лапландии, гена амиотрофического бокового склероза — на Марианских островах, гена альбинизма — среди индейцев Южной Панамы, гена болезни «куру» — среди горных племен о. Новой Гвинеи, хореи Гентингтона — в штате Мичиган, глухоты — в швейцарском селении) ясно показывают, что конкретная наследственная отягощенность данной микропопуляции или изолята определяется в значительной мере процессами стохастическими. Так, в совершенно конкретной форме наследственная патология человека отражает и исторические процессы, и отбор, и стохастические закономерности, и естественную мутабильность. Возникает вопрос, как ведут себя не единичные мутации, случайно размноженные локально, а основная масса мутаций приблизительно 10 000 или 20 000 генов половой клетки?

3. ПРИНЦИП РАВНОВЕСИЯ МУТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА И ОТБОРА

Поскольку большинство мутаций рецессивно, проследим за судьбой возникшей в половой клетке мутации, например альбинизма, которую обозначим буквой *e*. Эта половая клетка, встретившись с половой клеткой *E*, дает гетерозиготный, нормальный организм *Ee*. Единично возникшая мутация почти всегда исчезает бесследно, потому что ее носитель или потомки его вымрут, не оставив потомства, либо оставят потомство, не унаследовавшее ген *e*, а только ген *E*. Зато случайно в одной из многих популяций, после одного из многих повторных возникновений, мутация *e* окажется значительно размноженной. Оставаясь все же редкими, особи *Ee* почти всегда будут вступать в брак с особями *EE*, благодаря чему все потомство будет иметь нормальный характер, а мутация *e* будет укрыта и от естественного отбора, и от исследователя. Лишь тогда, когда частота особей *Ee* станет достаточно большой, появятся больные в нашем случае альбинотические, дети. В больших популяциях это произойдет только тогда, когда частота особей *Ee* превысит 1/200—1/300. Такой же расчет можно сделать и для другой мутации, например для аутосомно-рецессивного гена пигментной ксеродермы, который можно обозначить буквой *f*.

Поскольку у человека имеется несколько десятков тысяч генов, для полной записи гетерозиготности большой популяции с помощью букв не хватило бы никаких азбук. Умножение средней частоты встречаемости носительства гена *e* (альбинизма) или *f* (пигментной ксеродермы) на число генов человека (т. е. 20 000 в зиготе) показывает, что каждый человек должен был бы нести в гетерозиготном состоянии сотню очень вредных или летальных наследственных факторов. Но так как человек еще столетие назад жил малыми общинами, с очень частыми браками между родственниками в 4—8-м колене, то человек гетерозиготен в среднем не по сотне, а лишь по 4—5 вредным рецессивам. Носительство этих 4—5 вредных рецессивов не вызывает никаких клинических явлений; одной из важнейших задач генетики будущего явится диагностирование гетерозиготного носительства того или иного вредного гена.

4. ИЗОЛЯТЫ И РОДСТВЕННЫЕ БРАКИ

Последствия высокого носительства очень резко сказались бы при распаде человечества вновь на те мелкие общины, которыми оно жило столетия назад, или возвращении к тому состоянию, когда постоянным явлением были браки если не между двоюродными сестрами и братьями, то между родичами в 5—6—8—10-м колене. Определение размеров популяций, в пределах которых осуществляется свободный подбор партнеров в браке, дает очень разные цифры. Можно считать, что основная масса человечества живет в условиях, когда величина популяции колеблется в пределах 400—3500 человек, оставляющих потомство.

Исследования, проведенные в резервациях, в которых живет индийское племя апачей, показало, что племя разделено на три эндогамные группы, каждая численностью в несколько сот семей. Несомненно, что в недалеком прошлом, одно — два столетия назад, бóльшая часть человечества жила в условиях эндогамии, ограниченной поселениями в 25—35 домов.

В настоящее время происходит бурный распад изолятов, что резко снижает частоту появления гомозиготов по различным вредным генам. Снижение частоты родственных браков и резкие различия в частоте этих браков в разных странах, городах и селах приведены в табл. 20. Появлению гомозиготов способствуют браки между родственниками, и причину этого нетрудно понять. Частота гетерозиготов в свободно скрещивающейся популяции приближенно равна $2\sqrt{n}$, где n — частота гомозиготов. Частота альбинизма в Европе 0,0001, поэтому частота гетерозиготов приближенно равна $2\times\sqrt{0{,}0001}=0{,}02$. Вероятность, что какой-либо брак оказывается браком между гетерозиготами по альбинизму, равна квадрату частоты гетерозигот, т. е. $0{,}02\times0{,}02=0{,}0004$. Но если вероятность гетерозиготности какого-либо человека по альбинизму составляет 0,02, то вероятность, что в случае его гетерозиготности по альбинизму гетерозиготом по этому же гену окажется его двоюродная сестра, имеющая общего с ним деда и бабушку, равна $^1/_4$. Отсюда при двоюродном родстве вступающих в брак вероятность брака между гетерозиготами по альбинизму $0{,}02 \cdot {}^1/_4 = 0{,}005$. Эта цифра в 12 раз превышает частоту браков между гетерозиготами в обычном неродственном браке (0,0004). Чем реже наследственное заболевание, тем выше частота кровного родства среди родителей больных.

По сводке Нила и Шэлла, при средней частоте браков между двоюродным братом и сестрой около 1% среди родителей альбиносов частота этих браков составляет 18—24%, среди родителей больных амаврозом — 27—53%, при врожденном ихтиозе — 30—40%, при врожденной полной цветовой слепоте — 11,21%, при пигментной ксеродерме — 20—26%.

В Японии почти половина (44,8%) из 143 обследованных микроцефалов происходит от браков между двоюродными братьями и сестрами [Комаи и др. (Komai et al., 1955)]. Очень высок процент кровного родства среди родителей микроцефалов в Голландии и Швейцарии (Ханхарт, 1958). По другим данным, частота родственных браков среди родителей фенилкетонуриков составляет 10—12,5%, при цистинозе — 12%, при болезни Пфаундлер — Хурлер — 20,3%, а из 9 случаев болезни Хедяк — Хигами (альбинизм, септические заболевания, отсутствие устойчивости к болезням, спленомегалия) 5 происходят в потомстве родственных браков.

По различным наблюдениям [Клейн, Ктенидес (Klein, Ktenides, 1954)], частота родства между родителями больных инфантильной амавротической идиотией составляет 23; 55,6; 18,6; 55,6 и 33,3% по разным нациям.

При ювенильной форме амавротической идиотии (Sjogren, 1931, 1954) частота родства родителей наблюдается в 25,4% случаев.

Мотульский и др. (Motulsky et al., 1962) указывает, что синдром Вернера (раннее поседение, облысение, катаракта, гиперкератоз, хронические язвы нижних конечностей, высокий пищащий голос, низкорослость, узколицесть) наследуется аутосомно-рецессивно, а кровное родство между родителями больного обнаруживается в пределах 21—44% всех пробандов.

Очевидно, кровное родство между родителями столь существенно повышает шансы на появление у детей рецессивного заболевания лишь в том случае, если гетерозиготы редки. Распространение гена в популяции (q) и частота кровного (двоюродного) родства (F) среди родителей больных выражаются формулой:

$$q = \frac{c\,(1-F)}{16F-15c-cF},$$

где c—средняя частота браков между двоюродными братьями—сестрами в популяции; обычно $c = 0,01$.

Эта формула имеет большое значение для определения числа разных мутаций, способных каждая порознь вызвать данное заболевание. Обработка данных по этой формуле приводит иногда к очень важным выводам. Так, частота рецессивной глухоты в Ирландии составляет $2,3\times10^{-4}$, в Дании—3×10^{-4}, в Бельгии—$2,2\times10^{-4}$. При такой частоте гомозиготов ($2—3\times10^{-4}$) частота гетерозиготов должна составлять около $1,2—1,7\times10^{-2}$ и, следовательно, каждый 60—80-й человек должен нести рецессивный ген глухонемоты. При такой частоте гетерозиготов частота родственных браков среди родителей больных не должна быть особенно высокой, но тем не менее она составляет около 10% [Деремекер (Deraemaeker, 1960)]. Отсюда следует, что наследственная глухота гетерогенна по своей этиологии, что имеется большое число неаллельных друг другу рецессивных мутаций глухоты и что среди населения частота гетерозиготности по этим мутациям на самом деле значительно более высокая.

Переход вредных рецессивов в гомозиготное состояние лишь относительно редко приводит к заболеванию определенной нозологии. Поэтому последствия кровного родства родителей обычно малозаметны. Они отчетливо выделяются лишь при обследовании родителей лиц, болеющих редкими наследственными аномалиями, и при статистическом обследовании. Слейтис и др. (Slatis et al., 1958) показали, что среди психических больных, происходящих от родственных браков, повышена частота шизофрении. На I Международном медико-генетическом конгрессе сообщалось, что частота умственно отсталых в родственных браках составила 16% вместо нормальных 4%. Но гораздо более существенные сведения получены о жизнеспособности детей от обычных и родственных браков.

Сеттер и Таба (Sutter, Tabah, 1952, 1953), анализируя данные о смертности в сельских местностях Франции, установили, что частота мертворождений и смертей в младенческом, детском и юношеском возрасте среди родившихся в близкородственных браках в 2 раза (22,2%) превысила частоту таких смертей в неродственных браках.

Сходные наблюдения приводит Мортон с сотрудниками (1956) из работы Бемиса: в браках дядя × племянница частота преждевременной смерти у детей составила 43,4%, в браках с менее близкими родственницами — 35,7 и 21,8%, а в неродственных браках — всего 16%.

Более полные данные приведены в табл. 18 и 19.

Таблица 18

Частота болезней, физических и умственных дефектов среди потомства браков между неродственными лицами и между двоюродными братьями—сестрами [Из Штерна (1960), по данным ряда исследователей]

Страна	Неродственные браки		Браки между двоюродными братьями и сестрами	
	число детей	% больных	число детей	% больных
Франция	833	3,5	144	12,8
Япония	63 796	1,02	2 846	1,69
Швеция	165	4	218	16
США	163	9,82	192	16,15

Значительное повышение смертности и заболеваемости у детей от родственных браков очевидно, и только недостаток методик изучения не позволяет в каждом случае установить, каково конкретное действие того рецессивного гена, который своим выщеплением снизил жизнеспособность младенца, ребенка или юноши, родившегося в браке между кровными родственниками.

Более или менее типичны данные Слатиса и др. (1958) о браках между родственниками. В Чикаго сравнивалось потомство 109 родственных браков и 83 «контрольных» браков. По частоте абортов, выкидышей, мертворождений, смертей непосредственно во время и после родов обе группы почти не отличались друг от друга. Но в потомстве родственных браков частота смерти в детском и юношеском возрасте составляла 6,3% против

Таблица 19

Смертность среди потомства браков между неродственными лицами и между двоюродными братьями—сестрами [Из Штерна (1960), по данным ряда исследователей]

Смертность	Годы	Неродственные браки		Браки между двоюродными братьями и сестрами	
		число детей	смертность в %	число детей	смертность в %
США					
Детская	До 1858 г.	837	16	2 778	22,9
До 20 лет	XVIII—XIX век	3 184	11,6	672	16,8
Дети в возрасте 0—10 лет	1920—1956 гг.	167	2,4	209	8,1
Франция[1]					
Мертворождения и младенческая смертность,	С 1919 приблизительно до 1950 г.	2 745	3,9	743	9,3
детская, юношеская и более поздняя смертность		515	9,6	674	14,3
Япония[1]					
Мертворождения	1948—1954 гг.	63 145	1,5	2 798	1,6
Младенцы до 1 месяца	1948—1954 гг.	63 145	1,8	2 798	2,8
Младенцы за первые 9 месяцев	1948 —1954 гг.	17 331	4,7	822	6,6
Возраст между 1 и 8 годами	1948—1954 гг.	544	1,5	326	4,6

---

[1] Смертность среди детей, лишенных заметных аномалий.

0,6% в контроле, частота детей с различными аномалиями — 16% против 10 в контроле. Для такого значительного повышения смертности и частоты аномалии в результате родственных браков между людьми, находящимися в двоюродном-троюродном родстве, требуется средняя гетерозиготность по 2,5 рецессивно летальным генам и 2 рецессивным генам, вызывающим серьезные аномалии.

Такого же порядка величины вреда от родственных браков, соответствующие высокой гетерозиготности по вредным генам, отмечаются в данных Шэлла (1958, 1959), Шактера (Schacter, 1958) и др., хотя, разумеется, большинство детей от родственных браков никаких аномалий не проявляет, а характер аномалии у пораженных чрезвычайно разнообразен.

Ниль и Шэлл (1962) подытожили обширные наблюдения по влиянию инбридинга на смертность и заболеваемость в двух японских городах с общим числом 2570 детей в неродственных и 3069 детей в браках с двоюродным и троюродным родством родителей. Оказалось, что в браках между родственными ранняя смертность и дефективность детей наблюдаются гораздо чаще (на 20—30%), чем в неродственных браках.

Характерно, что Зербин-Рюдин (Zerbin-Rüdin, 1960), детально изучив 188 детей от родственных браков, обнаружила у 20,4% болезни наследственного характера или такие дефекты, в развитии которых предполагается важная роль наследственности.

Следует отметить, что при этом было обнаружено большое число редких заболеваний и аномалий, каждое из которых было обычно представлено лишь одним больным.

Исключительно ценным источником сведений о рецессивном фонде наследственной изменчивости, скрытой в популяциях человека, является сравнение потомства родственных браков с потомством неродственных браков. Это сравнение дает возможность вычислить и интенсивность мутационного процесса. Ребенок от брака на двоюродной сестре в среднем гомозиготен по $^1/_{16}$ тех аллелей, которые остались бы гетерозиготными при неродственном браке. Эта доля гомозиготности, легко вычисляемая и для других родственных браков, представляет собой коэффициент инбридинга F, предложенный Райтом для характеристики гомозиготности. Умножая наблюдаемое в таких браках снижение жизнеспособности на коэффициент 1/F, можно получить представление о теоретическом эффекте полной гомозиготности.

Статистические данные по депрессии жизнеспособности детей в родственных браках по сравнению с потомством от обычных браков, полученные Сеттером и Таба путем изучения потомства от родственных браков в сельских местностях Франции, показали, что в среднем каждый человек несет в гетерозиготном состоянии около 5 «летальных эквивалентов», т. е. гетерозиготен по такому числу вредных рецессивных мутаций, которые при родственных браках вызывают такую депрессию жизнеспособности, какую вызвала бы гетерозиготность по 3—5 летальным мутациям [Кроу (Crow, 1961), Мортон (Morton, 1960)]. К аналогичным выводам пришли Слатис и др. (1958).

Конечно, как правило, расщепление идет не только по настоящим летальным генам, но главным образом по различным депрессорам, однако анализ статистических данных не позволяет отличить депрессию, вызываемую расщеплением по одному летальному гену, от депрессии, вызываемой, например, 10 мутациями, каждая из которых снижает жизнеспособность на 10%.

Необходимо отметить, что в этих исследованиях очень трудно учесть «стратификационный фактор», а именно, что родственные браки чаще заключаются в небольших, более изолированных селах, с соответственно пониженным экономическим, медико-санитарным и культурным уровнем. Внести поправку на эти и другие факторы почти невозможно.

Суммарная частота возникновения новых летальных и сублетальных мутаций, необходимая для уравновешивания выключения отрицательных мутаций под действием отбора, составляет 3—5% в гамету за поколение, а принимая во внимание и поздно проявляющиеся мутации,— 6—15% в гамету за поколение.

Хотя анализ потомства браков между родственниками и дал чрезвычайно важные сведения о рецессивных мутациях человека, не менее важное значение для раскрытия рецессивного фонда наследственной изменчивости имеют данные обследования различных замкнутых изолятов, преимущественно в сельских местностях, где стабильность и малочисленность населения приводят к тому, что вступающие в брак оказываются родственниками в 5—10-м колене.

К настоящему времени собраны сведения по средней частоте родственных браков в отдельных изолятах, селениях, округах и даже странах. Эти материалы имеются, например, по некоторым местностям в Швеции и по всей стране, по отдельным изолятам и штатам в США, по некоторым изолятам и префектурам Японии; имеются данные о некоторых народах Индии, Италии, Бразилии и других стран[1].

Частота родственных браков резко падает в результате урбанизации. Так, изучая в трех провинциях Северной Италии (Комо, Милан, Варезе) частоту родственных браков за 1903—1953 гг., Серра и Сойни (Serra, Soini, 1959) обнаружили, что она очень высока в мелких поселениях, составляя около 9% для поселений с числом жителей 300—900 по Комо, 3,5% — для провинции Милан и 2,5% — для Варезе. В местечках же с 900—5000 жителей частота браков между родственниками падала соответственно с 6—7, до 1,5—2,5%. В более крупных городах частота этих браков резко уменьшалась.

Очень большую роль в поддержании высокой частоты родственных браков играют различные национальные, религиозные, классовые, кастовые, территориальные и иные факторы изоляции. Так, население Индии разделено на несколько тысяч эндогамных групп. Например, у парсов и маратхов частота браков между двоюродными братьями и сестрами составляет около 12% всех заключаемых браков.

По данным Фрейре-Майя (Freire-Maia, 1957), наиболее высока частота браков между родственниками в Японии (от 7 до 20% браков заключаются между двоюродными братьями и сестрами), Индии, Израиле и Бразилии. В Европе уровни промежуточны (от 0,5 до 2%), наиболее редки в США (0,05%). Частота родственных браков остается почти постоянной в Японии и эндогамных группах Индии, тогда как в других странах она неуклонно снижается.

---

[1] Обширные материалы см. в обзоре Serra A. La consanguineita ei suoi effetti nelle popolazioni umane в сб. Genetica medica, 1961, **3**, 117—149. Очень обширные работы японских исследователей опубликованы в малодоступных журналах (например Japanes J. Human Genetics).

Родственные браки в Японии чрезвычайно часты в силу ряда экономических, бытовых и правовых условий. Данные японских исследователей показывают, что во многих местностях родственные браки составляют более 10—20% всего числа браков, в некоторых доля их доходит до 20—30% и только в крупных городах (Нагоя, Фукуда, Хиросима, Куре) падает до 2,6—7%. Частота мертворождений, уродств, ранней смертности значительно повышена в родственных браках по сравнению с неродственными (табл. 20).

Таблица 20

Частота браков между кузенами и коэффициенты инбридинга (из Штерна 1960, по данным ряда исследователей, дополнено)

Популяция	Годы	Число браков	Процент браков между двоюродными братьями и сестрами	F
Австрия, Вена (город)	1929—1930	31 823	0,53	0,0006
Бразилия, Рио-де-Жанейро (город) . . .	1946—1956	1 172	0,42	0,00044
Бразилия, Парнамирин (деревня)	1950—1951	179	19,55	0,01563
Острова Фиджи (деревни)	1850—1895	448	29,7	—
Индия, Бомбей (каста парсов)	1950	512	12,9	0,0092
Япония, Нагасаки (город)	1953	16 681	5,03	0,0039
Япония, Дайну (деревня)	1948—1949	323	7,12	—
Голландия	1931—1948	843055	0,15	—
Голландия (гос. статист.)	1948—1953	351085	0,13	—
Португалия (гос. статист.)	1952—1955	276800	1,40	—

Продолжение таблицы 20

Популяция	Годы	Число браков	Процент браков между двоюродными братьями и сестрами	F
Испания, Саламанка (город)	1920—1957	21 570	0,59	—
Испания, Лас Хурдес (сельская местность)	1951—1958	814	4,67	—
Швеция, Пайола (сельская местность) .	1890—1946	843	0,95	0,0008
Швеция, Муониона-луста (сельская местность)	1890—1946	191	6,80	0,0058
Швейцария (альпийская община)	1885—1932	139	0,7	—
Швейцария (альпийская община)	1890—1932	52	11,5	—
США, Нью-Йорк . .	—	—	2,76	—
США, Балтимора (город)	1935—1950	8 000	0,05	—
США, Мормоны . .	1930—1950	30 061	0,06	—
Вюртемберг (сельская местность)	1896—1913	—	0,57	—
Борнгольм	1938	—	1,3	—
Копенгаген	1941	—	1,2	—
Бавария	1925	—	0,6	—
Берлин	1896—1913	—	0,57	—
Индия, Андра Прадеш[1]	1960	327	31,2 (вместе все родственные браки)	0,023

---

[1] Dronemraju K. R., Khan P. M., 1960.

Чрезвычайно ценные данные получены в результате обследований изолятов. Эти исследования проведены преимущественно в Дании, Швеции, Швейцарии, Японии, Франции. Они приводят к обнаружению все новых рецессивных аномалий человека. Каждый изолят оказывается довольно резко дифференцированным по наличным наследственным аномалиям; в нем присутствуют только ему свойственные аномалии и болезни, зато в относительно большой концентрации.

5. РАСЩЕПЛЕНИЕ В ИЗОЛЯТАХ

Приведем по обзору Хеншена (Henschen, 1955) данные генетических обследований Швеции, Норвегии, Дании и Финляндии, где наличие множества стабильных географических изолятов весьма облегчает разработку географии наследственных аномалий.

Хондродистрофические карлики в Дании составляют около 1×10^{-4} общего числа новорожденных. В Южной Норвегии и Швеции описаны случаи хондродисплазии и хондрогипоплазии, вызванные, по-видимому, гетерозиготным проявлением гена, в гомозиготном состоянии, вызывающем хондродистрофию. Доминантно наследуются Osteogenesis imperfecta, а также диссеминированный отосклероз и полидактилия. На острове Зеландия среди миллиона жителей есть три большие семьи с полной синдактилией. Дальтонизм имеет частоту около 7—8% (среди мужчин). Полная рецессивная цветовая слепота обычно встречается один раз на миллион человек, но на небольшом датском острове, в изоляте с 1600 жителями, зарегистрировано 23 больных — результат случайного размножения гена и частых родственных браков. Случаи наследственной амавротической идиотии в Швеции идут от двух семей, проживавших в конце XVI века в одной деревне, т. е. почти наверное происходят от единичного мутационного акта, тогда как к настоящему времени по этой мутации гетерозиготно несколько менее 1% населения Швеции, т. е. очень многие тысячи людей. Значительная часть случаев глухонемоты вызвана рецессивным геном—частота болезни резко повышена в дальних сельских приходах, где высока частота близкородственных и родственных браков. Тромбопатия на Аландских островах обусловлена доминантным сцепленным с полом геном, а шведская — рецессивна. Рецессивный инфантильный агранулоцитоз прослеживается в одной очень большой семье на протяжении нескольких поколений. Тиреотоксикоз проявляет ясную локальность с многочисленными семейными случаями. В Дании описан 31 больной порфирией, в Норвегии — 10. Несахарный диабет в Швеции обусловлен в некоторых случаях доминантным геном, а в других, не поддающихся лечению питрессином, — сцепленным с полом рецессивом. Многочисленный род, проживающий в изоляте на юге Швеции с начала XVII века, дал множество случаев рецессивной миоклонической эпилепсии. Доминантно наследующаяся хорея Гентингтона с 28 больными в двух приходах северной Швеции ведет свое начало от 5 предков, вероятно, связанных родством, т. е. почти наверное происходит от одного мутанта.

Очагово распространены некоторые виды атаксии (Фридрейха и Пьер-Мари). Доминантный дрожательный паралич в Швеции дал среди 2393 членов многочисленного рода 194 случая, из которых почти половина концентрируется в Упландии и Сконе. Наследственный тремор локализуется в трех очагах. Доминантная миотоническая дистрофия дала за 6 поколений 25 больных в одном очаге. Доминантная поздняя дистальная миопатия, прослеженная в 72 семьях, дает высокую концентрацию в одном изоляте, находящемся в Центральной Швеции.

На небольшом японском острове Хосожима, представлявшем собой на протяжении нескольких столетий маленький изолят с сильнейшим инбридингом, имелось в 1959 г. 175 жителей. Из них 11 человек страдают нервной глухотой, 11 — наследственной симметрической гиперпигментацией и депигментацией [Исикуни (Ishikuni, 1960)].

Биль (Beale, 1957) исследовал многочисленные изоляты, образовавшиеся в американских городах и селах США вследствие расовой изоляции, существующей между «белыми», креолами, индейцами, мулатами и неграми, а также у различных религиозных сект. Многие из этих изолятов возникли еще в колониальный период или вскоре после отделения от метрополии. В этих изолятах обнаруживается очень высокая частота различных рецессивных дефектов.

Обследование одной южно-мерилендской популяции (США) (Биль, 1957), имеющей смешанное расовое происхождение и в соответствии с нравами этой страны на протяжении более двух столетий обреченной на брачную изоляцию и стратификацию, показало, что в этом изоляте численностью около 5000 человек имеется 49 альбиносов. Обследование 730 случайно выбранных представителей обнаружило у 5 сибсов совершенно новую нозологическую единицу — рецессивный общий экзостоз с прогрессивным поражением нервов, атрофией сетчатки и экзофтальмом; помимо экзостоза, обнаружены 171 случай dentinogenesis imperfecta, 118 случаев серповидноклеточности, десятки альбиносов. Кроме того, в изоляте было найдено 22 разных заболевания наследственной или в значительной мере наследственной этиологии.

По сообщению Уиткопа и др. (Witkop et al., 1956), в Мериленде в подобных расовых изолятах живет не менее 77 000 человек. Хаммонд и Джексон (Hammond, Jackson, 1959) проанализировали один из таких изолятов (средний Запад США) и установили, что из 627 браков, заключенных за 1850—1943 гг. в этом изоляте, более чем 5% представляли собой браки с двоюродными или троюродными сестрами. Несомненно, что уничтожение искусственно создаваемых расовых и религиозных предрассудков настоятельно диктуется данными медицинской генетики, хотя американские исследователи обычно замалчивают значение этого вопроса. Зарубежные исследователи равным образом обходят молчанием важное значение тех социальных, экономических и бытовых факторов, которые вызывают очень высокую частоту родственных браков в самых различных странах. Но несомненно, что именно устранение этих факторов сразу обеспечит несравненно большее падение частоты наследственных болезней, чем различные псевдоевгенические мероприятия, искусственно выдвигаемые в качестве срочных.

Несравненно реже наблюдаются рецессивные аномалии в городах, где браки между близкими или дальними родственниками, как правило, встречаются гораздо реже, чем в указанных изолятах. Переход населения в города, а главное, происходящая во всем мире, в особенности в социалистических странах, быстрая ломка пространственных, территориальных, кастовых, классовых, религиозных, профессиональных, национальных, сословных, имущественных и прочих социальных и иных преград, ограничивающих свободу брака, приводят к падению частоты рецессивных заболеваний.

Благодаря снятию факторов изоляции человечество вступило в фазу гетерозиса, что уже привело к большому снижению частоты многих наследственных болезней. Однако пропорция наследственных болезней в общей заболеваемости, по-видимому, возрастает и будет увеличиваться, так как борьба с ненаследственными болезнями, например с инфекционными, ведется пока гораздо успешнее, чем с наследственными. Справившись с массовыми инфекционными заболеваниями, медицина, несомненно, должна будет уделять основное внимание болезням наследственным, не менее значительным по количеству жертв, но гораздо более индивидуализированным.

Если уничтожение пространственных преград и слияние мелких изолятов в крупные популяции вызывают падение наследственной заболеваемости, то три важных фактора способствуют росту удельного веса наследственных болезней. Одним из этих факторов парадоксально является резкое удлинение средней продолжительности жизни, другим — действие фона ионизирующей радиации и третьим — широкое применение различных фармацевтических препаратов, в том числе и таких, которые могут обладать мутагенным действием.

Первый фактор обусловлен большой поражаемостью людей старого возраста множеством генов, способствующих гипертонии, гиперхолестеринемии, старческим нарушениям обмена и т. д.

Как мы видели, накоплению вредных наследственных факторов, возникающих под действием мутационного процесса, противостоит постоянное действие естественного отбора. Однако отбор мог создавать и поддерживать стабилизирующие, гомеостатические системы лишь в той мере, насколько это способствовало жизнеспособности и плодовитости индивида и оставляемого им потомства. Поэтому естественный отбор не мог удалять из популяции такие наследственные изменения, которые реализуются лишь после окончания периода репродукции индивида и его заботы о потомстве. Процессы, происходящие в организме в послерепродукционном периоде, оказываются несравненно менее уравновешенными, чем имевшие место в предшествующем периоде, на который распространяется всесовершенствующее действие естественного отбора. Таким образом, старость и смерть оказываются не только причиной, но и отдаленным, эволюционным следствием прекращения репродукции. В отличие от подавляющего большинства мутаций, подпадающих под действие отбора, мутации старого возраста сохраняют доминантность.

Хорея Гентингтона является ясным примером доминантно наследующегося летального заболевания, лишь слабо устраняемого эволюционно-активным отбором, так как к моменту развития заболевания почти заканчиваются возраст репродукции и заботы о потомстве. Очевидно, наследственные болезни, развивающиеся в еще более старом возрасте, полностью ускользают от эволюционно-активного отбора.

Среди факторов такого рода следует особенно подчеркнуть значение наследственных факторов гипертонии, хотя возникновение этой болезни главным образом связано с внешними факторами. Наследование гипертонии можно иллюстрировать громадным числом родословных. В среднем почти половина разницы между возрастно-нормальным и гипертоническим давлением обусловлена доминантными наследственными факторами. Если к генам гипертонии присоединяются доминантные гены гиперхолестеринемии, наследствование которой тоже доказывается многими родословными, а также популяционными исследованиями, то шансы на гипертонию, атеросклероз, коронарную болезнь у носителя сильно возрастают. Таким образом, группа болезней, являющихся одной из важнейших причин преждевременной инвалидности и смерти, в высокой степени зависит от наследственных факторов. Резкое удлинение средней продолжительности жизни сталкивает человечество с этим огромным фондом беспрепятственно накоплявшихся мутаций, проявляющихся лишь в старом возрасте. Поэтому генетика старения является одной из центральных проблем геронтологии. К сожалению, изучение генетики старческих болезней связано со специфическими методическими трудностями, и геронтологическая генетика разработана пока совершенно недостаточно.

6. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЧАСТОТА ВРЕДНЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ

Высокая частота мутационного возникновения вредных наследственных факторов, скрытие их от отбора в силу рецессивности или проявления в пожилом возрасте, действие дрейфа генов неизбежно приводят к высокой гетерозиготности населения по различным вредным наследственным факторам. Пока все человечество сильно страдало от инфекционных и алиментарных болезней, от голода, авитаминозов, паразитов, генетически обусловленная смертность играла относительно малую роль. Но после того, как эти главные, экзогенные факторы массовой смертности в ряде стран были устранены, со все большей отчетливостью стала выявляться роль наследственных болезней. К сожалению, учет наследственных болезней пока производится лишь во время специальных генетических обследований, поэтому сведения о них очень фрагментарны. Основные данные получены путем изучения какой-либо определенной наследственной болезни в таких странах, как Дания, Швеция, Норвегия, Швейцария, Голландия, тогда как обычные данные медицинской статистики трудно использовать, ибо нелегко установить, какая, например, доля слепоты обусловлена наследственными факторами, какая—экзогенным. Если же в результате монографического изучения и удается точно определить частоту какого-либо четко очерченного наследственного заболевания в одной стране, нет уверенности, что полученная цифра примерно соответствует частоте этого заболевания в других странах и не является результатом дрейфа генов. В дальнейшем будут приведены некоторые цифровые данные о генотипической заболеваемости, однако к ним необходимо отнестись как к предварительным и сугубо ориентировочным.

Вершуер (1937), Дальберг (1947) и Штерн (1960) сообщают цифры пораженности различными дефектами на 1000 населения, которые мы и даем в табл. 21.

Таблица 21

Дефект	Частота заболеваний		
	Германия (на 1937 г.)	Швеция	США
Слепота	0,5	1,0	0,3
Глухонемота	0,7	0,9	0,3
Малоумие	15—20	2,9	20
Шизофрения	0,8	4,5[1]	—
Маниакально-депрессивный психоз	0,4		—
Эпилепсия	0,3	0,7	—
Врожденные уродства	—	—	10
Сахарный диабет	—	—	10

---

[1] Общая частота душевнобольных.

Очевидно, резкие различия в частоте слабоумия были обусловлены тем, что в Швеции применяемые критерии значительно строже, чем в Германии и США (см. табл. 21).

Для Швеции, где статистика наследственных болезней поставлена значительно лучше, чем в большинстве других стран, Шёгрен (Sjogren, 1954) приводит следующие цифры: шизофрения — 1,6%, маниакально-депрессивный психоз — 0,9% для мужчин и 1,2% для женщин, умеренная олигофрения — 1% для мужчин и 0,7% для женщин, сенильные и пресенильные психозы — 1,3% для мужчин и 0,8% для женщин.

По данным Гудмена и Тизарда (Goodman, Tizard, 1962), в Англии средняя частота идиотов и имбецилов составляет около $1{,}2 - 1{,}3 \times 10^{-3}$; по Райнеру и Эйршейну (Reiner, Eirschein, 1959), частота рецессивной глухоты в Ирландии около $2{,}3 \times 10^{-4}$, в Дании — 3×10^{-4}, в Бельгии — $2{,}2 \times 10^{-4}$.

Все данные об указанных заболеваниях, разумеется, имеют чисто статистическое значение, так как слепота, слабоумие и т. д. даже в тех случаях, когда они вызваны генотипом, обусловливаются в любой стране не одним определенным мутантным геном, а большим числом разных генов, способных каждый в отдельности в гомозиготном состоянии вызвать аномалию.

Очень распространены различные аллергии. По данным Шнайдера (Schnyder, 1960), около 9—12% населения обладают наследственным фактором аллергии, проявляющимся в большинстве случаев ринитом и (или) астмой, реже — атопическим дерматитом.

От 5 до 10% случаев кретинизма в США вызвано различными врожденными, большей частью наследственными, ферментативными дефектами синтеза тиреоидного гормона. Стеноз привратника наблюдается в Англии и Швеции примерно у 2×10^{-4} мальчиков и у 1×10^{-3} девочек (Картер, 1961).

В этих болезнях нелегко установить соотносительную частоту наследственных и ненаследственных заболеваний.

Так, многие случаи идиотии и имбецильности обусловлены различными внешними факторами, а в случае стеноза привратника, рассматривавшегося как доминантное заболевание пенетрантностью, в особенности слабой у девочек-младенцев, выяснилось, что часть случаев обусловлена заболеванием матери краснухой во время беременности.

Стеноз привратника обнаружен у 1,2—6,8% братьев, сестер, сыновей и дочерей больных мужчин и у 2,5—20,5% сестер, сыновей и дочерей больных женщин. Особенно высока частота заболевания (20,5%) у сыновей женщин, прооперированных в младенческом возрасте по поводу этого заболевания. Таким образом, роль наследственного предрасположения несомненна. Однако появились данные о частоте этого дефекта у младенцев, матери которых во время беременности переболели краснухой. Пересмотру подлежат данные о роли наследственности и среды в развитии глаукомы.

Хаким и др. (Hakim et al., 1961а, б) обнаружили, что семена многих представителей семейств Papaveraceae и Fumaraceae содержат алкалоид сангвинарин, повышающий внутриглазное давление и через значительное время вызывающий глаукому как в опыте на животных, так и по наблюдениям над спорадическими и эпидемическими заболеваниями глаукомой в Индии. Поскольку растения, содержащие сангвинарин, могут поедаться крупным и мелким рогатым скотом и переходить в молоко, а зерна растений этих семейств склевываются птицами, после чего сангвинарин попадает в откладываемые ими яйца, поскольку семена мака (Papaver somniferum) широко употребляются при приготовлении булок, печенья и пр., авторы указывают, что развитие глаукомы часто является дальним последствием попадания сангвинарина в организм человека. Дальнейшие исследования в этом направлении, вероятно, снизят частоту глаукомы ненаследственной этиологии и наследственную глаукому удастся отделить от приобретенной.

Особое место среди наследственных аномалий человека занимают врожденные уродства. Этиология врожденных уродств чрезвычайно многообразна и совершенно недостаточно изучена. Как отмечает Ленц (Lenz, 1961), врожденные уродства с определенно генетической этиологией составляют менее 10% всех случаев уродств, тогда как уродства с установленной экзогенной причиной составляют менее 1%.

В качестве характеристики значения врожденных и наследственных болезней можно использовать данные

Стивенсона (Stevenson, 1961), касающиеся Англии. Как указывает автор, в период от 4—5 недель до 27-й недели 12—15% беременностей кончается выкидышем; более 2% родов заканчиваются мертворождениями, причем более чем у 20% мертворожденных обнаруживаются различные четко выраженные уродства. Среди живорожденных младенцев около 2,5% имеют те или иные явные морфологические дефекты. В эти 2,5% входит около 0,5% уродств, обусловленных моногибридными дефектами, около 0,2% детей имеют болезнь Дауна, около 0,2% — другие хромосомные мутации. К категории генных дефектов относятся: врожденный ихтиоз, буллезный эпидермолиз, доминантный гиперкератоз, врожденные катаракты, группа анофтальм — криптофальм, микрофтальм, брахидактилии, синдактилии, эктродактилии, ахондроплазии, арахнодактилия, дизостозы. К моногибридным заболеваниям относятся муковисцидоз ($1 \cdot 10^{-4}$) и глухонемота ($3 \cdot 10^{-4}$).

Таблица 22

Характеристика врожденных аномалий наследственной и ненаследственной этиологии по Картеру (1961)

Группы болезней и аномалий	Частота на 100 новорожденных
Аномалии сложной наследственной и ненаследственной этиологии	2,0
Аномалии моногибридной этиологии	0,5
Хромосомные аберрации	0,4
Моногибридно наследующиеся болезни младенцев	0,8
Эритробластоз	0,4
Обычные болезни с генетическим компонентом	1,0
Всего	5

Происхождение уродств сложной наследственной и ненаследственной этиологии (табл. 22) остается недостаточно изученным. Опыты Ингальса (Ingalls, 1960) показали, что воздействием аноксии или кортизона на беременную мышь удается в зависимости от стадий развития плода вызвать у мышат различные аномалии, в том числе и такие, которые фенокопируют разные наследственные дефекты. В ряде исследований было найдено, что у разных линий мышей при одних и тех же воздействиях у эмбрионов возникают разные дефекты, причем наметилась прямая корреляция между частотой возникновения дефекта (например, волчьей пасти) в данной линии без всякого внешнего воздействия и частотой этого же дефекта при воздействии внешнего индуктора.

Некоторые заболевания матери во время беременности могут вызвать врожденные дефекты. Оказалось (Rubella, 1960), что у матерей, перенесших краснуху в первые 3 месяца беременности, весьма повышена частота абортов и мертворождений. Дети, родившиеся у матерей, переболевших краснухой именно в этот чувствительный для эмбриона период, дают от рождения до двухлетнего возраста повышенную смертность, а в дальнейшем у них значительно чаще обнаруживаются болезни сердца, катаракта и глухота, чем среди потомства матерей, не болевших в этот критический период. Так, у 19% детей понижен слух, резко повышена частота умственных и других дефектов (18% против 0,4 в контроле). Стеноз привратника обнаружен у 1,2% детей против 0,2 в контроле. Это последнее наблюдение особенно важно, так как стеноз привратника считался доминантным наследственным дефектом с малой пенетрантностью. Очевидно, у части больных стеноз привратника является фенокопией.

Решающее значение для характера эмбриопатий, вызываемых внешним фактором, является стадия воздействия на эмбрион. Так, заболевание матери краснухой на 4—5-й неделе беременности вызывает у эмбриона катаракту, на 5—7-й неделе — пороки сердца, на 8—9-й неделе — дефекты молочных зубов, на 6—14-й неделе — поражения внутреннего уха. При заболевании матерей краснухой в первый триместр беременности поражается 20—30% эмбрионов. В начале беременности плод особо чувствителен к заболеванию матери гриппом. По данным Коффи и Джесопа (Coffey, Jessop, 1959), собиравших анамнез до рождения ребенка в трех дублинских госпиталях, заболевание матери гриппом в первые 3 месяца беременности повышает более чем в 2 раза (3,6% вместо 1,5) частоту уродств у новорожденных. По данным Саксена и др. (Saxen et al., 1960), врожденные аномалии приблизительно в 2 раза чаще по сравнению с нормой наблюдаются у детей тех матерей, которые в первые 3—9 недель беременности перенесли азиатский грипп.

Одной из важных причин появления врожденных уродств, по-видимому, является токсоплазмоз. Так, Тальхамер (Thalhammer, 1962) из 600 сывороток здоровых младенцев получил только в 3,3% случаев положительные реакции на токсоплазмоз и в 3,5% положительные реакции при микроцефалии, тогда как при гидроцефалии и параличах, вызванных поражением центральной нервной системы, получено соответственно 8,9 и 9,1% положительных реакций, при эпилепсии — 21,2%, при умственной отсталости — 24,4%. Число обследованных эпилептиков (271) и умственно отсталых (518) столь значительно, что в токсоплазмозном заражении плода приходится видеть одну из причин этих врожденных дефектов. Обширные данные о роли инфекционных заболеваний матери в образовании дефектов у плода приведены Фламмом (1962).

Несомненно, что изучение роли антенатальных внешних факторов в этиологии врожденных уродств в скором времени поможет выделить и установить роль наследственности, но пока статистика наследственных врожденных аномалий недостаточно разработана.

Показателем высокой чувствительности эмбриона человека к различным ядам является «эпидемия» уродств, возникших в результате употребления в начальных стадиях беременности препарата талидомида, выпущенного в Западной Германии различными коммерческими фирмами в качестве снотворного без всесторонней проверки его действия. Этот препарат, вызвавший в ФРГ, Англии, Японии за один год много тысяч очень тяжелых уродств (в основном редукцию верхних конечностей), оказался аналогом рибофлавина и, по-видимому, блокатором его действия.

7. РАДИАЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ

1. Радиационный мутагенез у человека

Угроза возрастания частоты наследственных болезней под действием ионизирующих излучений является одной из важнейших проблем генетики человека. Здесь нет возможности излагать эту проблему во всей ее полноте, с рассмотрением крайне противоречивых данных, и мы приведем лишь самые основные расчеты, характеризующие эту опасность, отсылая за более подробными сведениями к книге Н. П. Дубинина (1961).

В нормальных условиях человек получает в среднем дозу несколько менее **0,1** рентгеновских единиц (р) за один год, а за 30 лет, т. е. за период, отделяющий рождение от середины периода размножения, получает 2,85 р.

Годовая доза в 0,1 р слагается главным образом из гамма-излучения Земли, составляющего 0,043 р/год, космических лучей, дающих за год 0,020 р/год, и излучения находящегося в организме радиоактивного калия (K^{40}), суммарно дающего 0,020 р/год. Остальные естественные источники излучения играют относительно второстепенную роль. Сравнительно небольшое значение может иметь диагностическое облучение при его правильном и осторожном применении. Гонадная доза ничтожна при рентгеновском обследовании головы, зубов, грудной клетки.

Дозы, получаемые гонадами и эмбрионом при более опасных облучениях, по английским материалам приведены в табл. 23.

Таблица 23

Генетически эффективная доза при рентгеновском обследовании

Область рентгеновского обследования	Гонадная доза в р (округленно)		
	мужчины	женщины	плод
Живот	0,07	0,2	0,6
Пиелограмма	0,5	1,3	3,2
Скелет таза	1,1	0,2	0,8
Скелет таза (флюороскопия) .	6,0	3	—
Поясничная область позвоночника	0,13	0,7	0,7
Гинекологическое обследование (при беременности) . .	—	1,3	2,7

В силу чрезвычайной чувствительности плода к рентгеновскому обследованию даже в малых дозах использование рентгеновых лучей при гинекологических обследованиях во время беременности следует крайне ограничивать. Вместе с тем необходимо всячески избегать облучения области гонад, во всяком случае до полного завершения репродуктивного периода жизни.

Радиационно-генетическая опасность приобретает особенное значение в связи с применением атомного оружия в Хиросиме и Нагасаки, а главное, в связи с испытаниями атомного оружия.

По подсчетам Британского медицинского исследовательского совета (The Hazards, 1960), радиоактивные осадки от атомных испытаний давали в 1960 г. следующие дозы облучения внутренних тканей человека за год в миллирадах; внешнее облучение—1,5, внутренние излучения радиоактивного цезия (Cs^{137})—1,5, радиоактивного углерода (C^{14}) — 0,3, радиоактивного стронция (Sr^{90}) в недавно образовавшихся костях — 8,1, облучение костного мозга в новых костях (Sr^{90}) — 2,7. Таким образом, средняя доза, получаемая тканями организма вследствие наличия радиоактивных осадков атомных взрывов вне организма и в самом организме, составляла на 1960 г. около 10—15 миллирад, т. е. 0,01—0,015 рад, а при поддержании этого уровня за одно поколение (30 лет) должна была составить 0,3—0,5 рентгенов.

Для оценки этой опасности необходимо было определить, какие дозы ионизирующего излучения, в форме ли внешнего излучения или внутреннего, обусловленного проникновением внутрь организма различных радиоактивных веществ, образующихся при взрыве атомных бомб, в первую очередь радиоактивного стронция, могут существенно усилить мутационный процесс.

Необходимо установить, насколько повышается частота мутаций при воздействии определенной дозы облучения и какой вред может принести учащенное возникновение мутаций.

Рассел и Картер (1958), скрещивая облученных мышей с особями, гомозиготными сразу по 7 рецессивным мутациям, могли в первом поколении обнаруживать мутационные изменения 7 нормальных аллелей. В этих опытах было получено 53 мутации в потомстве облученных животных и 4 мутации в потомстве необлученных контрольных мышей. После внесения различных поправок оказалось, что мутации индивидуального гена возникают с частотой $2{,}5 \cdot 10^{7}$ на 1 р.

М. А. Арсеньева и Г. Г. Тиняков (1960), изучая сравнительную частоту хромосомных перестроек у мыши и у обезьян, пришли к выводу, что сперматогонии и сперматоциты обезьян в 2—2½ раза чувствительнее соответствующих клеток мыши. Распространяя эти данные на чувствительность индивидуальных генов и принимая, что радиационная чувствительность человека и обезьян примерно одинакова, можно заключить, что у человека должно возникать $5 \cdot 10^{-7}$ мутаций на 1 р.

Так как естественная частота мутирования индивидуальных генов у человека составляет около $5 \cdot 10^{-6}$, то, вероятно, эта частота удвоится под действием дозы 10 р. По предложению советской делегации Научный комитет ООН по действию атомной радиации принял эту дозу, обоснованную Н. П. Дубининым, в качестве удваивающей частоту естественных мутаций.

10 р в качестве удваивающей дозы установили Н. П. Дубинин и др. (1960), сравнивая естественную и радиационную частоту возникновения хромосомных перестроек в тканевых культурах эмбриональных клеток человека.

Мы не имеем возможности подробно разбирать многочисленные аргументы в пользу такой величины этой дозы или аргументы, по которым доза, удваивающая частоту мутаций у человека, должна составлять всего 3—4 р, как полагает Холден (Haldane, 1956), или 30—80 р, по не очень объективным подсчетам американского комитета по изучению атомной радиации. Несомненно, что для действительно обоснованного определения величины удваивающей дозы необходимы прямые наблюдения над частотой мутаций у человека в условиях обычного и резко повышенного облучения.

Особый метод расчета мутагенного действия излучений применили во Франции Лежен и Тюрпен (Lejenne, Turpin, 1957). Они обследовали и установили отношение мальчиков и девочек среди детей, родившихся до лечения их родителей ионизирующими излучениями, а также среди детей, родившихся после лечения. Среди детей, родившихся до облучения их отцов, мальчики составили 52,4%, а после облучения — 55,6%. Повышение доли мальчиков можно объяснить тем, что часть девочек погибла на эмбриональной стадии под действием доминантных мутаций, возникших в Х-хромосоме облученного отца. Наоборот, среди потомства облученных женщин доля мальчиков снизилась с 52,4 до 46,3%. Причиной снижения доли мальчиков в потомстве облученных женщин являлось то, что у сыновей облученных матерей проявляются все рецессивные мутации, возникшие в Х-хромосомах облученных матерей, тогда как у дочерей эти рецессивные мутации подавлялись генами нормальной Х-хромосомы, получаемой ими от необлученного отца.

Для снижения доли мальчиков на 6,1% необходимо, чтобы в Х-хромосомах возникало в среднем 12,2% летальных мутаций. Поскольку средняя доза облучения женщин составляла 1360 р, суммарная частота возникновения летальных мутаций в Х-хромосоме под действием 1 р близка к $9 \cdot 10^{-5}$. Для установления частоты возникновения рецессивно-летальных мутаций во всех хромосомах гаметы нужно умножить эту цифру на отношение цитологической длины всех хромосом к длине Х-хромосомы. Получаемая цифра, около $4 \cdot 10^{-3}$, рецессивных мутаций на 1 р, умноженная на среднюю дозу естественного облучения за всю жизнь (3 р), дает среднюю частоту рецессивных летальных мутаций порядка $1{,}2 \cdot 10^{-3}$, в гамете за поколение. Эта цифра лишь в 2—3 раза меньше нормальной частоты мутирования, и, следовательно, нормальный фон радиации ответственен за очень значительную часть мутагенеза человека. По этим расчетам (достаточно мало надежным), удваивающая мутагенез доза радиации может лишь в 2—3 раза превышать естественную. На то, что естественная радиация может играть важную роль в мутагенезе организмов с большой длительностью индивидуального развития, указал еще в 1930 г. В. П. Эфроимсон (1931), установив, подобно Меллеру и Н. В. Мотт-Смиту, весьма малое значение естественной радиации в мутагенезе у дрозофилы с ее кратким периодом жизни.

2. Уточнение размеров радиационно-генетических повреждений при помощи учета хромосомных аберраций

Вопрос о значении радиационно-генетической опасности занял центральное место в борьбе против испытаний атомного оружия в борьбе за его полное запрещение, а также в проблемах безопасного мирного использования атомной энергии. Однако трудность экстраполяции экспериментальных данных о радиационно-генетическом вреде с животных (дрозофила, мышь) на человека и косвенный характер данных, полученных на человеке (например, на тканевых культурах), привели к тому, что выводы о тяжести радиационно-генетических последствий, вызываемых уже самим испытанием атомного оружия, неизменно оспаривались. Оценки радиационно-генетической угрозы, в частности дозы, удваивающей темпы мутирования у человека, даваемые разными авторами, отличаются на порядок и более.

В связи с необходимостью получения точного, неоспоримого, количественно убедительного ответа в ряде стран проводятся обширные исследования по этому вопросу.

В установлении удваивающей дозы важнейшее место уделено определению действия повышенного фона ионизирующего облучения, природного или профессионального. Необходимо рассмотреть и наметить наиболее эффективные методы изучения этой проблемы. Прежде всего нужно рассмотреть, на какие наследственные дефекты и болезни необходимо в первую очередь ориентироваться при определении роли фона радиации.

К настоящему времени разработан и применен ряд методов оценки радиационно-генетической угрозы, в частности определения дозы, увеличивающей вдвое частоту мутирования. Удваивающая доза определялась в потомстве облученных по сдвигу отношения полов, по частоте рецессивных и доминантных заболеваний, по врожденным уродствам. Однако при рассмотрении этих методов мы устанавливаем их неубедительность и неточность.

а) Доминантные летальные мутации, действующие на эмбриональной стадии

Дочери облученных мужчин, наследующие от них облученную X-хромосому, подвергаются большей генетической угрозе, чем сыновья, наследующие свою единственную X-хромосому от необлученной матери.

Таким образом, в качестве критерия частоты радиационного возникновения доминантных леталей в X-хромосоме можно использовать снижение отношения девочки : мальчики среди детей облученных отцов. Наоборот, при облучении женщин отношение девочки : мальчики повышается в результате проявления у сыновей рецессивных летальных мутаций в X-хромосомах матерей, тогда как доминантно-летальные мутации, возникающие в этих хромосомах, должны в одинаковой мере действовать на сыновей и дочерей. Но если радиационная частота мутирования определяется этим методом с удовлетворительной точностью, то определение нормальной частоты возникновения доминантных и рецессивных летальных мутаций связано с такими допущениями, которые ставят под сомнение любые оценки удваивающей дозы. Кроме того, летальные мутации в X-хромосоме, лишь несколько повышающие частоту спонтанных абортов, мало опасные как для семьи, так и для последующих поколений, едва ли окажутся достаточно внушительными для оценки радиационно-генетической угрозы по одному за ее наименее существенных, лишь математическим путем учитываемых проявлений.

б) Рецессивные заболевания и дефекты

На первый взгляд кажется, что установление и сравнение частоты мутирования среди населения, живущего в условиях высокого и низкого естественного фона радиации, можно проводить теми же методами, посредством которых с 1935 г. (фактически даже с 1932 г.) определяется частота возникновения мутаций у человека, т. е. на основе принципа равновесия между мутационным процессом и отбором и определения частоты различных тяжелых наследственных заболеваний в обследуемых популяциях. Но этот метод учета частоты возникновения рецессивных мутаций оказывается совершенно неприменимым для сравнения разных популяций.

Данный метод применим лишь к совокупностям, состоящим из многих больших и малых популяций: только в таких, очень многочисленных совокупностях можно пренебречь стохастическими подъемами частоты отдельных вредных мутаций, обусловленными дрейфом генов и генетико-автоматическими процессами, и, что еще важнее, колебаниями в частоте родственных браков, способными от популяции к популяции резко менять частоту наследственно отягощенных людей, проявляющих рецессивные заболевания.

Частота возникновения мутаций связана с частотой их проявления чрезвычайно опосредствованным образом, причем опосредствующие факторы оказывают столь мощное действие, что под их влиянием частота различных рецессивных и даже доминантных заболеваний в местностях с одинаково интенсивным мутационным процессом может разниться на порядок и более.

Если при обычных исследованиях по генетике человека оказывается, что лишь 20—30% больных фенилпировиноградной олигофренией, амавротической идиотией и т. п. рождаются в браках между родственниками, то нужно учитывать, что лишь редко удается проследить родословные дальше 5—6-го поколения; в противном случае оказалось бы, что большинство больных рождается в браках между родственниками, пусть в 7—10-м колене. Таким образом, появление больных редкой тяжелой рецессивной болезнью лишь во вторую очередь происходит по формуле Гарди—Вейнберга, примененной к большим популяциям, и в гораздо большей мере определяется некогда происшедшим отбором, или дрейфом гена (подъемом его концентрации вследствие генетико-автоматического процесса).

Важную роль играют также стабильность населения, эффективная численность изолята и частота родственных браков. Поэтому статистическое сравнение числа людей, отягощенных какой-либо или какими-либо рецессивными аномалиями в двух разных, пусть даже многомиллионных по численности территориях, ни в коей мере не может охарактеризовать интенсивность мутационного процесса, происходящего или даже происходившего в обоих популяциях. Количество больных в гораздо большей мере будет определяться бесчисленными факторами, отражающимися на частоте браков между родственниками, близкими и дальними.

К этим определяющим факторам относятся: степень расчлененности популяции на мелкие и крупные изоляты, территориальные (хутора, деревни, поселки, мелкие города и т. д.), географические, социальные, имущественные, профессиональные, кастовые, сословные, образовательные, религиозные и т. д., притом действовавшие не только в последние поколения, но и в десятках прошлых поколений. Очень большую роль играют неравномерность размножения отдельных семей и родов, обычаи и быт, миграции и т. п. Таким образом, речь идет об огромном комплексе переменных факторов, которые в некоторых странах с сохранившимися точными записями брачных состояний, со стабильным населением в результате серьезной исследовательской работы с трудом удается установить в одном — двух селах.

Получить материалы в размерах, позволяющих экстраполяцию на совокупность разнородных популяций, почти невозможно. Совершенно исключен столь полный учет этих переменных по двум (а тем более нескольким) крупным популяциям, который давал бы возможность сравнить действительную насыщенность их вредными рецессивами, а тем более их действительную мутабильность. Наконец, вопрос сильно осложняется изменчивой по разным территориям интенсивностью отбора в прошлом, а также в настоящем.

Очевидно, интенсивность отбора среди рецессивных гомозиготов в разных популяциях могла сильно разниться, что вносит различия в ныне существующую частоту носительства. Разная интенсивность радиации может перекрываться и этим фактором, одним из очень многих.

в) Доминантно наследующиеся аномалии и болезни

Не меньшие трудности для измерения мутационного процесса представляют те доминантные мутации, которые подвергаются в каждом поколении интенсивному отбору вследствие пониженной жизнеспособности и плодовитости гетерозиготных носителей. В частности, сюда относятся те мутации, по которым уже проводилось измерение мутабильности. К сожалению, статистическое и геногеографическое изучение распространения этих мутаций, как, например, туберозного склероза (эпилои), хондродистрофии, нейрофиброматоза, глиомы сетчатки и т. п., вследствие их редкости или трудности диагностирования, неполноты учета и т. д. едва ли приведет к надежным выводам. Распространение доминантных мутаций, нелетальных, но понижающих жизнеспособность в разных популяциях, в гораздо большей мере зависит от прошлых генетико-автоматических процессов, чем от текущего мутационного процесса.

Реальное число больных и число учтенных при этих редких заболеваниях может различаться на один порядок. Так, Кисимото и др. (Kishimoto, 1959), отметив, что частота Гентингтоновой хореи среди японцев в 10 раз более низка, чем среди европейцев, оставляют под вопросом, реально ли это различие или же является лишь результатом плохой диагностики этой болезни японскими врачами. Но Япония располагает рекордно обширной сетью медико-генетических консультаций. Отсюда становится очевидной почти полная невозможность оценивать интенсивность радиационного мутагенеза по частоте этих редких болезней.

Что касается такой доминантной болезни, как хондродистрофическая карликовость, то здесь очень большие трудности создает гетерогенность наследственных форм хондродистрофии. Отпадает возможность использования муковисцидоза, так как эта болезнь чрезвычайно полиморфна по своему проявлению, неполно пенетрантна и к тому же, по-видимому, поддерживается каким-то отбором в пользу гетерозиготных носителей.

г) Врожденные уродства в целом

Совершенно отпадает критерий частоты врожденных уродств как вследствие сборности этой группы, так и потому, что на частоте этих уродств сильно отражаются заболевания матери в начале беременности краснухой, гриппом, а в конце беременности — токсоплазмозом.

д) Хромосомные болезни

Исходя из этих соображений, можно считать (В. П. Эфроимсон, 1961), что в основу учета радиационно-генетического эффекта у человека и определения величины удваивающей дозы должно лечь установление частоты хромосомных болезней (болезни Дауна, синдромов Клайнфельтера, Шерешевского—Тернера, трисомии — X) у групп населения, живущих в условиях низкого и высокого фона радиации.

1. Процесс расхождения хромосом весьма чувствителен к ионизирующему излучению, как это давно было установлено в опытах на дрозофиле и на мышах.

2. Указанные хромосомные болезни четко и объективно диагностируются.

3. В силу своей тяжести эти дефекты не позволяют больным оставить потомство, вследствие чего не могут накапливаться в популяциях под влиянием стохастических процессов размножения.

4. Число больных непосредственно отражает число мутаций, возникших в данном поколении.

5. Относительно высокая частота хромосомных болезней (болезнь Дауна в ср. $1{,}5 \cdot 10^{-3}$, синдром Клайнфельтера $1 \cdot 10^{-3}$ и т. д.) дает возможность вести сопоставление даже относительно малочисленных групп населения (40 000—50 000).

Весьма вероятно, что учет частоты хромосомных болезней, в частности на территории Траванкор—Кочин и в других районах, где фон радиации повышен в несколько раз против нормального, даст точные количественные сведения о действии ионизирующей радиации на наследственность человека.

Какова вредность ионизирующего облучения, в частности удваивающей дозы?

Как было указано выше, средняя частота возникновения мутаций индивидуального гена у человека составляет приблизительно от $1 \cdot 10^{-5}$ до $5 \cdot 10^{-5}$ в гамету за поколение. Так как гамета содержит десятки тысяч генов, мутирующих с этой частотой, то у человека происходит очень интенсивный процесс возникновения вредных мутаций. По обследованиям населения в Дании, США и Северной Ирландии рождается около 2—3% детей, пораженных тем или иным наследственным заболеванием, а в ряде заболеваний не строго генетической природы играет большую роль наследственное предрасположение. По-видимому, около 4% рождающихся детей в той или иной мере поражено наследственными болезнями, и эта пораженность в конечном счете обусловлена непрерывным возникновением вредных мутаций. В среднем каждый человек несет в гетерозиготном состоянии такое количество вредных мутаций, которое по своему эффекту эквивалентно нескольким рецессивно-летальным генам. Если принять за удваивающую дозу 10 р, то повышение уровня радиации в среде на 1 р обусловит появление дополнительных 0,4% детей с наследственными заболеваниями.

Это означает, что из 2,5 млрд. человек, населяющих земной шар, дополнительные 10 млн. в каждом будущем поколении могут быть поражены тяжелыми наследственными недугами за счет увеличения фона радиации.

е) Химический мутагенез

Каждая вредная мутация, возникшая в половых клетках человека, рано или поздно приведет к появлению наследственно неполноценных людей. Радиационно-генетическая опасность в настоящее время стоит в центре внимания мировой общественности, но давно пора обратить внимание и на опасность химико-генетическую.

Судя по опытам на разнообразнейших растительных и животных объектах, большую опасность для наследственных элементов представляет широкое медикаментозное применение различных соединений, обладающих мощным мутагенным действием. Некоторые соединения, подобно колхицину, поражают аппарат веретена и нарушают нормальное распределение хромосом. Клетки с нехваткой целых хромосом или с избыточными хромосомами обычно быстро отфильтровываются в ходе онтогенеза или гаметогенеза. Значительно бóльшую генотипическую опасность представляют вещества, нарушающие репродукцию отдельных генов или групп генов. Так, И. А. Рапопорт показал сильнейшее мутагенное действие формальдегида и его производных. Мутагенными оказались хлоралгидрат, ацетофенон, ацетанилид (антифебрин). Цитотоксическим действием обладают перкаин, пантокаин, тутокаин и ряд производных хинолина, например папаверин.

Атропин, кодеин, нарцеин, различные ксантины вызывают многочисленные транслокации у растений. Сильнейшим мутагеном оказался иприт и ряд его производных. Констатировано, что эта лучше других изученная группа веществ вызывает видимые мутации, разрывы хромосом, транслокации, делеции. Сильным мутагенным действием обладают уретан и уротропин, а также различные энзиматические яды, как, например, акрифлавин и эуфлавин. Разрывы хромосом часто возникают под действием ализарина и пиронина, соединений мышьяка, а также органических соединений ртути, фенолов (гидрохинона, пирокатехола, пирогаллола, крезола).

В связи с открытием хромосомных болезней человека необходимо особенное внимание обратить на те вещества, которые способны повысить частоту нерасхождения хромосом.

Совершенно очевидна настоятельная необходимость изучения мутагенного действия основных фармакологических препаратов и снятия или замены тех из них, которые выявят заметное мутагенное действие. Это особенно важно потому, что каждое мутагенное вещество является в то же время и канцерогенным.

ЛИТЕРАТУРА

Дубинин Н. П. Проблемы радиационной генетики. Госатомиздат. М., 1961, 1—468.

Дубинин Н. П., Керкис Ю. Я., Лебедева Л. И. Эффект малых доз радиации на хромосомные перестройки при облучении клеток в культурах эмбриональных тканей человека. Изд. АН СССР. М., 1960, 1—14.

Фламм Г. Пренатальные инфекции человека. Медгиз, М., 1962, 1—167.

Эфроимсон В. П. Трансмутирующее действие Х-лучей и проблема генетической эволюции. Ж. Общей биологии, 1931, **7**, № 1, 3—14.

Эфроимсон В. П. О некоторых проблемах накопления и действия леталей. Биологический журнал, 1932, № 3—4, 87—102.

Эфроимсон В. П. Основные данные современной генетики и действие ионизирующей радиации на наследственные факторы. Бюллетень МОИП, 1957. Отд. биологии, **62**, № 6, 5—18.

Эфроимсон В. П. Определение действия радиации на наследственность человека посредством учета хромосомных болезней. Бюллетень МОИП, 1961. Отд. биологии, **66**, № 3, 153—155.

Arge E. Transposition of the viscera and sterility in man. Lancet 1960, 20/2, № 7121, 412.

Beale C. L. American triracial isolates: their status and pertinence to genetic research. Eugenics Quart., 1957, 4, № 4, 187—196.

Bennet G. H. et al. A possible genetic basis for kuru. Am. J. Human Genet., 1959, 11, № 2, p. 1, 188—202.

Bosch J van den. Microcephaly in the Netherlands: a clinical and genetical study. Ann. Hum Genet., 1959, **23**, № **1**, P. 2, 91—116.

Carter C. O. Inheritance of congenital pyloric stenosis. Brit. med. Bull., 1961, **17**, № 3, 251—253.

Carter C. O., Woolf L. I. The birthplaces of parents and grandparents of a series of patients with phenilketonuria in southeast England. Ann. Hum. Genet., 1961, **25**, № 1, 57—64.

Carter T. C. Radiation induced gene mutation in adult female and foetal male mice. Brit. J. Radiol., 1958, **31**, N 368, 407—411.

Coffey V. P., Jessop W. J. Maternal influenza and congenital deformities. Lancet, 1959, **2**, N 7109, 935—938.

Crow J. F. Population genetics. Am. J. Hum. Genet., 1961, 13, № 1, p. 2, 137—150.

Crow J. F. Mutation in man. Progress in Medical Genetics. New York—London, 1961, 1, 1—26.

Dahlberg G. Mathematical methods for population genetics. Basel—New York. 1947, 1—182.

Dean G. Pursuit of a disease. Scientific American, 1957, **196**, № 3, 133—142.

Dean G., Barnes H. D. Porphyria. Brit. med. J., 1958, № 1, № 5066, 298—301.

Deraemaeker R. Recessive congenital deafness in a north Belgian province Acta Genet., 1960, **10**, № 4, 295—304.

Dronamraju K. R., Khan P. M. Inbreeding in Andhra Pradesh. J. Heredity, 1960, **51**, № 6, 239—242.

Freire-Maia N. Inbreeding levels in different countries. Eugen. Quart., 1957, 4, № 1, 127—138.

Froggatt P. Albinism in Northern Ireland. Ann. Hum. Genet., 1960, **24**, № 3, 213—238.

Frota-Pessoa O. On the number of gene loci and the total mutation rate in man. Amer. Naturalist., 1961, **95**, № 883, 217—222.

Gaidusek D. C., Zigas V. Kuru Clinical, pathological and epidemiological study of an acute progressive degenerative disease of the central nervous system among natives of the eastern highlands of New Guinea. Am. J. Med., 1959, **26**, № 3, 442—469.

Goodman N., Tizard J. Prevalence of imbecility and idiocy among children. Brit. Med. J., 1962, № 5273, 216—219.

Haberlandt W. F. Anthropologisch-populationsgenetische Daten einer Untersuchung über die amyotrophische Lateralsklerose. 6 Tagung Deutsch Ges. Anthropol. (1958,) 1959, 260—263.

Haldane J. B. S. The rate of spontaneous mutation of a human gene. J. Genet., 1935, **31**, № 3, 317—326.

Hammond D., Jackson A. E. Consanguinity in a midwestern United States isolate Am. J. Hum. Genet. 1958, 10, № 1, 61—63.

Hanhart E. Über einfache Rezessivität bei Microcephalia vera, spuria et combinata und das herdweise Vorkommen der Microcephalia vera in Schweizer Isolaten. Acta Genet. Med. Gemell., 1958, **7**, № 4, 445—524.

The hazards to man of nuclear and allied radiations. A second report. London, 1960, 1—154.

Henschen F. Hereditary desease in the four nordic countries. Schweiz. J. allg. Pathol. Bacteriol., 1955, 18, 4, 385—405.

Ingalls T. Congenital malformations. Environmental influences that act to cause them. Yale J. biol. Med., 1959, 32, № 1, 51—57.

Ishikuni N. Hosojima. Am. J. Hum. Genet., 1960, 12. N. 1, 66—75.

Kishimoto K. On population genetics of Huntington's chorea in Japan. First Internat. Congr. Neurological Sci., (1957), 1959, IV, 217—246.

Klein D., Ktenides M. A. Au sujet de l'hérédité de l'idiotie amaurotique infantile (Tay-Sachs). J. Génét. humaine, 1954, 3, 184—202.

Komai T. Genetic study of microcephaly based on Japanese material. Am. J. Hum. Genet., 1955, 7, 1, 51—65.

Kurland L. T. Recherches sur la distribution géographique de la sclérose en plaques et de la sclérose latérale amyotrophique Acta neurol. et psychiatr. belg., 1956, 56, N. 5, 287—301.

Lejeune J., Turpin R. Mutations radio-induites chez l'homme et dose de doublement. Sur la validité d'une estimation directe C. r. Acad. sci., 1957, 244, **19**, 2425—2426.

Lenz W. Medizinische Genetik. Stuttgart, 1961, VIII+196.

Lyon R. L. Huntingtons Chorea in Moray Forth Area. Brit. Med. Bull. 1962, 12/V, N. 5288, 1301—1306.

Morton N. E. An estimate of the mutational damage in man from data on consanguineous marriages. Proc. Nat. Acad. Sci. 1956, **42**, N. 11, 855—863.

Morton H. E. The mutational load due to detrimental genes in man. Am. J. Hum. Genet., **12**, N. 3, 338—364.

Motulsky A. G., Schulz A., Priest J. Werner's syndrome: chromosomes, genes and the ageing process. Lancet, 1962, 20/1, N. 7221, 160—161.

Neel J. V., Schull W. J. The effect of inbreeding on mortality and morbidity in two Japanese cities. Proc. Nat. Acad. sci., 1962, 48, N. 4, 573—581.

Porphyria in South Africa. Lancet, 1959, **2**, N. 7093, 93—94.

Porphyria in Ireland. Lancet, 1960, **2**, N. 7151, 636—637.

Rainer J. D., Eirschein G. L. Mating and fertility patterns in families with early total deafness. Eugen. Quart., 1959, **6**, N 2, 117—127

Reed T. E., Chandler J. H. Huntington's chorea in Michigan. I. Demography and Genetics. Am. J. Hum. Genet., 1958, **10**, N. **2**, 201—225.

Reid J. J. A Huntinton's chorea in Northamptonshire. Brit. med. J. 1960, N. 5199, 650.

Roberts J. A. F. An introduction to medical genetics. Oxford Univ. Press, 1959, 1—275.

Rubella and congenital defects. Brit. med. J., 1960, N. 5204, 1005.

Saint E. G., Curnow D. H. Porphyria in western Australia. Lancet, 1962, N. 7221, 133—136.

Saxen S. et al. Asian influenza during pregnancy and congenital malformations. Acta pathol. microbiol. Scand., 1960, **49**, N. 1, 114—126.

Schacter M. Etude neuro-psychiatrique d'un groupe d'enfants nees de mariages consanguins cousins germains. J. Génét. hum., 1956, 5, N. 2, 667—680.

Schnyder U. W. Neurodermitis, Asthma—Rhinitis. Eine genetisch-allergologische Studie. Acta Genet. Med. Supplementum ad. vol. **10** (1960), 1—106.

Schull W. J. Empirical risks in consanguineous marriages: sex ratio, malformation and viability. Am. J. Hum. Genet., 1958, **10**, N. 3, 294—343.

Secretan J. P. De la surdi-mutité récessive et de ses rapports avec les autres formes de surdi-mudité. Arch. J. Klaus-Stiftg. Vererbungsforschung, 1954, **29**, N. 1, 1—134.

Sjögren T. Die juvenile amaurotische Idiotie-klinische und erblichkeitsmedizinische Untersuchungen. Hereditas, 1931, **14**, N. 2, 197—426.

Sjögren T. Distribution of genes affecting characteristics of the population. Probable trends. Eugen. Quart., 1954, **1**, 225—229.

Slatis H. M. et al. Consanguineous marriages in the Chicago region. Am. J. Hum. Genet., 1958, **10**, N. 4, 446—464.

Stern C. Principles of human genetics. San Francisco, 1960, 1—753.

Stevenson A. C. Frequency of congenital and hereditary disease. Brit. med. Bull., 1961, **17**, N. 3, 251—253.

Stout D. B. Albinism among San Blas, Cuna, Panama: further notes, Am. J. phys. Anthropol., 1946, **4**, 483.

Sutter J. U. A. Recherches sur les effets la consanguinité chez l' homme. Paris, 1—103.

Sutter J., Tabah L. The break-up of solates (Its genetic consequences in two French departement). Eugen. Quart., 1954, N. 1/3, 148—154.

Thalhammer O. Congenital toxoplasmosis. Lancet, 1962, N. 7219, 23—24.

Torres J. et al. Amyotrophic lateral sclerosis among Guamonions-in California. California Med., 1957, **86**, N. 6, 385—388.

Turpin R. et al. Etude de la descendance de sujets traités par radiothérapie pelvienne. Acta Genet. stat. med., 1956, **6**, N. 2, 204—216.

Witkop C. J., Lyson H. R., Sackett S. M. Hereditary defects occurring in a racial isolate residing in southern Maryland Clin. Proc. Child. Hosp. Washington, 1956, **12**, N. 1, 29—33.

Zerbin-Rüdin E. Uber den Gesundheitszustand von Kindern aus nahen Verwandtenehen. Z. menschl. Vererbungs-u. Konstitutionslehre, 1960, 35, N 3, 233—302.

ГЛАВА V

БАЛАНСИРОВАННЫЙ НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ

1. АНОМАЛЬНЫЕ ГЕМОГЛОБИНЫ

Особое, очень большое, но еще далеко не определенное место в явлениях наследственности человека и в его популяционной генетике занимает балансированный наследственный полиморфизм.

Это явление, возможно, имеет гораздо большее распространение у человека, чем еще недавно можно было предположить. К балансированному наследственному полиморфизму относятся такие состояния, при которых гетерозиготная форма (*Aa*) оказывается более жизнеспособной, чем обе гомозиготные формы (*AA* и *aa*). Подобные явления очень широко распространены и давно известны в растительном и животном мире, причем нередко одна из гомозиготных форм нежизнеспособна, а гетерозиготные особи настолько превышают по жизнеспособности другую, гомозиготную форму (нормальную), что удерживаются в высокой концентрации в популяции. До тех пор пока полиморфизм изучали лишь на уровне морфологических изменений, он воспринимался скорее как очень любопытное, но редкое явление. Однако с переходом на биохимико-иммунологический уровень изучения, по-видимому, приходится пересмотреть этот взгляд и видеть в балансированном наследственном полиморфизме одну из адаптаций основного эволюционного значения.

У человека балансированный наследственный полиморфизм является, по-видимому, одним из важнейших факторов, определяющих структуру популяций и ход биохимической эволюции. Пока наиболее подробно и притом каузально наследственный полиморфизм изучен на мутациях гемоглобиновой молекулы, на мутациях, изменяющих биохимию эритроцита. Но к этой группе явлений приходится отнести полиморфизм человека по огромному числу наследственных антигенов эритроцитов, плазмы крови и тканей. Ввиду важности вопроса мы подробно рассмотрим здесь геногеографию аномальных гемоглобинов и дефекта глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы эритроцитов.

а) Геногеография аномальных гемоглобинов

Несколько выше уже упоминалось о рецессивно-летальном действии доминантной летальной мутации серповидноклеточности и о широком распространении этой мутации в поясе эндемической малярии. Приведем здесь некоторые цифры, характеризующие летальность гена *S* у гомозиготов, а также данные по сравнительной выживаемости трех генотипов: *ss*, *Ss* и *SS*. Уже в первых исследованиях генетики серповидноклеточной анемии было показано, что в браках *Ss*×*Ss* из 409 потомков 263 имели серповидноклеточность, а 146 оказались нормальными. Отношение 263 *Ss* : 146 *ss*, т. е. 2 *Ss* : 1 *ss* вместо ожидаемого 3 : 1, ясно указывало на летальность гена *S* у гомозиготов. Действительно, гомозиготы *SS* заболевают тяжелой серповидноклеточной анемией и, как правило, умирают еще в детстве.

Исследование, проведенное Берком, Буком и Вульфом (Burke et al., 1958) с изучением более 33 тысяч человек, показало, что частота *Ss* в Бельгийском Конго составляет 28,6%. Эти авторы установили на 2019 семьях, где один из родителей имел признак серповидноклеточности, что среди 5212 детей 51,3% проявили серповидноклеточность (1:1). В 474 семьях, в которых оба родителя имели серповидноклеточность, признак обнаружен у 71,8% детей, а процент умерших детей составлял 37,2. В 1024 браках, в которых мать была нормальной, а отец имел серповидноклеточность, смертность составляла 25,3%, в 995 браках обратного типа — 26,2%, наконец, в 2238 семьях без серповидноклеточности смертность детей составила 27,4%. Таким образом, ясно, что часть детей-гомозиготов погибла до обследования (в браках *Ss*×*Ss* смертность на 10—

12% выше, чем в браках иного типа); часть детей-гомозиготов SS, очевидно, жила к моменту обследования (отсюда 71,8% детей с серповидноклеточностью в браках $Ss \times Ss$ вместо ожидаемых 75% S при отсутствии летальности и 66,7% Ss в случае гибели 100% SS). В браках типа $Ss \times ss$ и $ss \times Ss$ смертность детей оказалась значительно более низкой, чем в браках $ss \times ss$. Это обстоятельство, как будет видно из дальнейшего, обусловлено повышенной жизнеспособностью детей Ss в сравнении с ss.

Подавляющее большинство гомозиготов SS гибнет в младенчестве, главным образом начиная с 3 месяцев до 2 лет, в силу чего встречаемость гена S в популяциях должна бы, казалось, удерживаться на очень низком уровне. Но, несмотря на почти полную летальность этой наследственной аномалии для гомозиготов, ген S, как выяснилось, имеет необычайно широкое распространение, в первую очередь среди народов центрально-африканского происхождения. Около 20% коренного населения Африки в поясе между тропиками и 8—9% негров США, т. е. около 40 млн. человек, являются гетерозиготными носителями гена серповидноклеточности. Установлена высокая частота носительства гена S и у многих народов Индии. Поскольку ген S оказался летальным в гомозиготном состоянии, его высокая концентрация в многочисленных популяциях свидетельствует о том, что гетерозиготы по этому гену в условиях стран его распространения обладают большими преимуществами в выживании по сравнению с людьми, этой наследственной аномалией не обладающими, что подтвердилось в ряде исследований.

Обширные данные по частоте гетерозиготного носительства гена серповидноклеточности привели Мурант (Mourant, 1954), Рекнагель и Ниль (Rucknagel, Neel, 1961). Общий характер распространения гена S показан на рис. 21, а здесь будут приведены только некоторые дополнительные сведения по геногеографии серповидноклеточности.

В бассейне Кванго (Конго) в результате обследования более 33 000 человек установлена частота носительства в 28,6%. В Либерии наблюдается падение частоты носительства гена S в направлении с северо-запада на юго-восток: 20—12—4—7—2%.

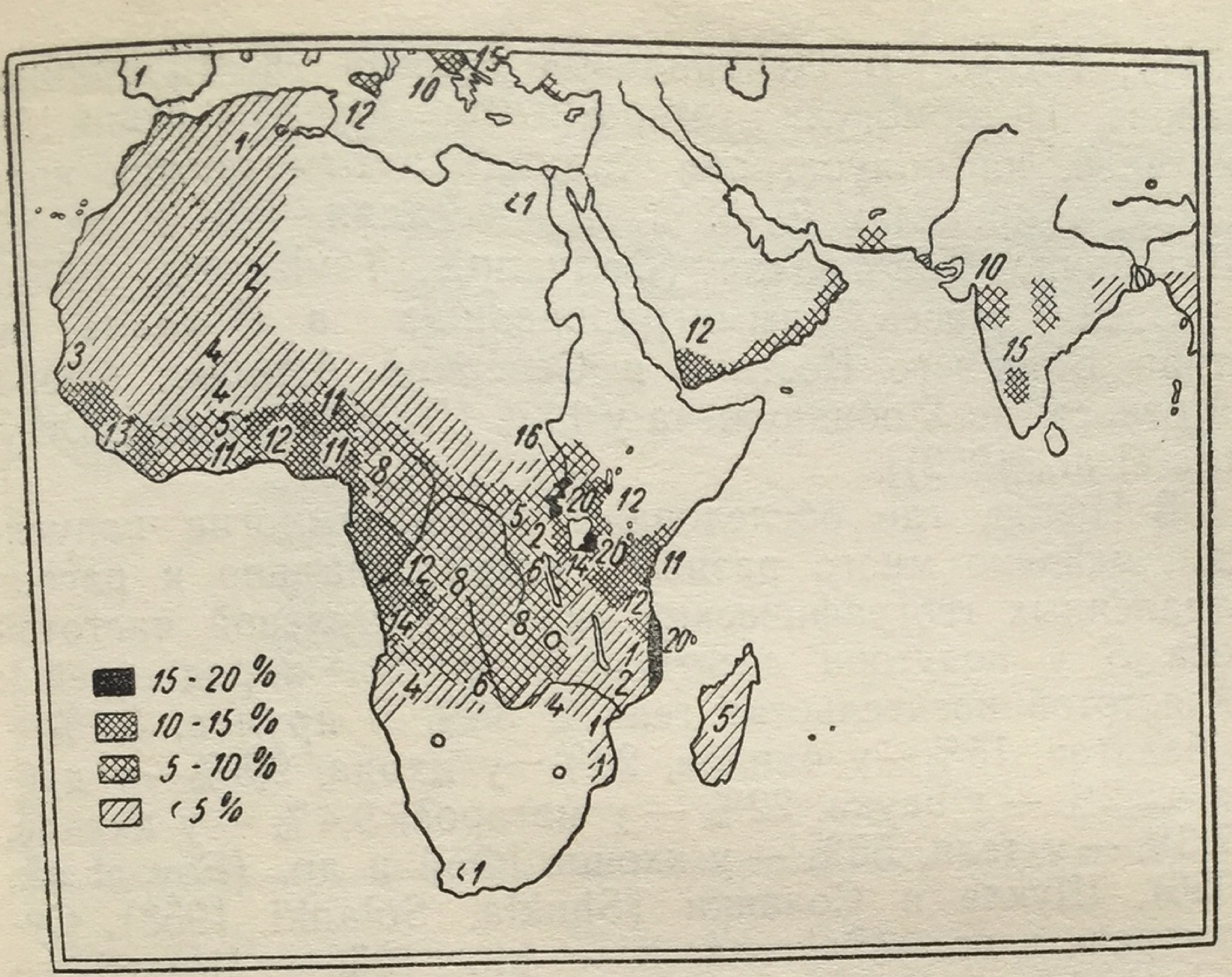


Рис. 21. Геногеография серповидноклеточности среди местного населения (рис. 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29 (из Аллисона).
1. Частота гена серповидноклеточности *S* в Африке, Аравии, Индии и Южной Европе.

По Нигерии получена средняя частота 18% [Вальтерс и Леман (Walters, Lehmann, 1956)], по Сьерра Леоне — 30,6% [Розе, Сулиман (Rose, Suliman, 1959)], среди населения озера Чад — 27% [Робертс и Леман (Roberts, Lehmann, 1957)], среди населения Португальской Гвинеи — 15% [Тринсао (Trinçao et al., 1960)].

Среди негров США гетерозиготно по *S* около 8—9%; у бразильских негров получена частота *Ss* в 7,8—10,4%; на Ямайке — в 10,9%. Значительное снижение частоты гена серповидноклеточности у негров США по сравнению с африканскими объясняется значительной метизацией и отсутствием отбора на устойчивость к малярии на протяжении нескольких столетий после переезда в Северную Америку (см. ниже).

На о. Мадагаскаре частота носительства гена *S* колеблется в пределах 3,3—16,2 и 3,5—11% со средней 4—5%. В Турции, в районе города Мерсин (Тарс), носительство составляет, по Аксою (Aksoy, 1960, 1961), 13,3%. В Центральной Греции в малярийном районе Петромогула гетерозиготно по *S* около 15% жителей, на полуострове Халкидика отмечаются колебания в пределах 2—32%, в Фессалии — от 2 до 8% [Делияннис, Тавларакис (Deliyannis, Tavlarakis, 1955)].

Среди евреев, иммигрировавших в Израиль из стран Ближнего Востока и Северной Африки, гетерозиготность по *S* обнаружена у 11% [Дрейфус и др. (Dreyfuss et al., 1952)].

В Индии, где обследованы лишь немногие популяции, найдено много разных территориально и расово отдаленных географических очагов с нулевой частотой гена *S* у полутора десятков племен и народностей и с частотой носительства гена S 30% у ирулов, 8,4% — у бадагов, 15% — у бхилов, 20% — у дхода, 9,5% — у дубла, 22,2% — у наука, 22% — у магаров, 9,4% — у кхунов, 17,3% — у тели, 55% — у кхонов [Фой и др. (Foy et al., 1956), Шукла и Соланки (Shukla, Solanki, 1958), Сукумаран и др. (Sukumaran et al., 1956), Чаттерджи (Chatterjea, 1959)].

б) Малярийная гипотеза

Объяснение этого чрезвычайного распространения гена, летального в гомозиготном состоянии, дала так называемая малярийная гипотеза, по которой наличие гена *S* повышает устойчивость к малярии. Зона эндемичности показана на рис. 22. Ввиду невозможности подробно изложить всю дискуссию мы приведем лишь основные факты [Abnormal Hemoglobins, 1959, Аллисон (Allison A. C. 1960)].

В округе Баловаль (Северная Родезия) было обнаружено, что гетерозиготы *Ss* реже нормальных людей болеют малярией и у них более благополучен селезеночный индекс. В проделанных Аллисоном опытах заражения добровольцев Plasmodium falciparum из 15 гетерозиготов *Ss* заразилось только двое, тогда как из 15 добровольцев нормального генотипа заболело 14.

Рейпер (Raper, 1956) показал, что паразитемия у *Ss* менее интенсивна, чем у обладателей нормального гемоглобина, причем у *Ss* значительно реже развиваются тяжелые осложнения малярии, как, например, церебральная малярия и черная лихорадка.

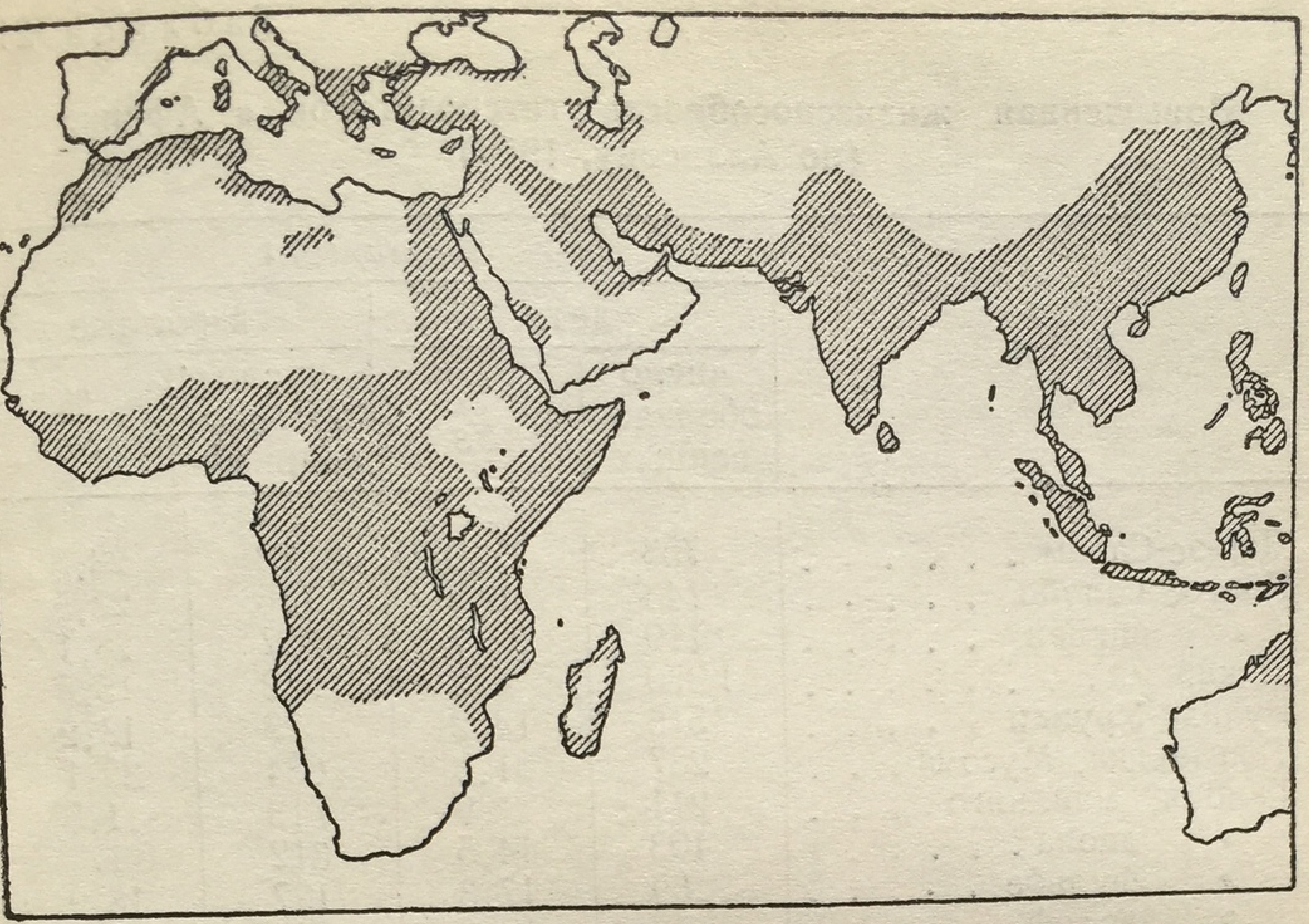


Рис. 22. Распространение Plasmodium falciparum и вызываемой им тропической малярии в Евразии и Африке.

Так, подсчет числа паразитов P. falciparum в миллилитре крови у детей в Кампале (Уганда) показал, что при отсутствии гемоглобина A обнаруживалось до 10 000 паразитов, при генотипе *Ss* — до 160 000, при генотипе ss — 800 000.

Вандепитте и Делес (Vandepitte, Delaisse, 1957), проводя аналогичные исследования в Конго, получили соответственно цифры 11 500, 250 000, 1 050 000.

Ж. и К. Ламбот-Легран (Lambotte-Legrand., 1955) обнаружили чрезвычайно высокую устойчивость гомозиготов *SS* (больных серповидноклеточной анемией) по отношению к тропической малярии.

Убедительные данные о повышенной жизнеспособности гетерозиготов *Ss* получены Аллисоном (Allison, 1956) при исследовании частоты генотипа *Ss* среди детей и взрослых (табл. 24).

Очень высоки показатели смертности в трех группах потомств, полученные Аллисоном (1956) в округе Мусома. В браках $Ss \times Ss$ (79 детей) смертность составляла 44,3%; в браках $Ss \times ss$ (312 детей) — 35,3%, в браках $ss \times ss$ (287 детей) — 40,1%. Очень высокая смертность в браках $Ss \times Ss$ объясняется гибелью го-

Таблица 24

Повышенная жизнеспособность гетерозиготов в Африке (по Аллисону, 1956)

Район	Контингент			
	дети		взрослые	
	число обследованных	% Ss	число обследованных	% Ss
Дар-эс-Салам	753	17,9	283	23,3
Конго, балуба	143	16,3	775	23,5
» пигмеи	119	22,7	327	28,1
Дакар	1 350	6,2	952	15,5
Руанда-Урунди	516	14,2	928	13,2
Танганьика, Мусома . . .	287	31,8	654	38,1
Гамбия, мандинго . . .	211	9	713	11,5
» диола	103	14,5	312	17
» фульбе	69	17,3	127	18,9
» волоф	48	18,8	104	17,3

мозиготов SS, а пониженная смертность в браках $Ss \times ss$, очевидно, большей устойчивостью к малярии.

По данным Аллисона (1956), при обследовании 35 африканских племен высокая частота серповидноклеточности ($>10\%$) имеется лишь у племен, живущих на территории, гиперэндемичной по малярии. Обследование охватило 4605 человек из 35 племен народов банту, нилотов, хамитов. Частота носительства гена S менялась в пределах 0—40,5%. Среди 13 племен, живущих в местности, слабо пораженной малярией, частота людей Ss колебалась в пределах 0—5,5%, среди 4 племен в умеренно малярийной местности — от 7,8— до 14%, среди 18 племен на сильно эндемичной территории — в пределах 14,8—40,5%.

Единственным исключением оказалась Либерия, где, несмотря на чрезвычайную распространенность малярии, в среднем лишь у 9% населения проявлялась серповидноклеточность. Но вскоре это исключение оказалось мнимым. Ливингстон (Livingstone, 1958 а, б) показал, что в силу неспособности личинок Anopheles gambiae жить в затемненной или быстро текущей воде малярия относительно слабо развивается среди населения тропических лесов. С вырубкой этих лесов тропическая малярия резко усиливается и лишь после уничтожения тропических лесов, как это произошло в Либерии, среди потомства лесных народов мог начаться отбор, ведущий к подъему частоты гемоглобина S.

Подсчеты показывают, что, например, при повышенной на $^{1}/_{3}$ жизнеспособности гетерозиготов Ss по сравнению с ss для подъема частоты носительства гена S с 5 до 35% требуется 30 поколений. Так как уровень 5% среди небольшой группы населения может быть достигнут в результате дрейфа генов через несколько поколений после заноса гена S в эту группу, то общая длительность подъема частоты гена S от единичности до максимума при такой интенсивности отбора может исчисляться многими столетиями. Равным образом заметное падение частоты гена S при отсутствии отбора в пользу гетерозиготов тоже требует столетий, поэтому естественно отсутствие полного соответствия между нынешним уровнем эндемичности малярии и уровнем серповидноклеточности. Аллисон установил, что в странах северного побережья Гвинейского залива гетерозиготы Ss обладают на 14% большей жизнеспособностью, чем средняя, гетерозиготы Cc — на 10%, тогда как люди с нормальным гемоглобином — на 0,024% меньшей жизнеспособностью, гомозиготы CC — пониженной на 45%, гомозиготы SS — пониженной на 81%. Но в отдельных районах, где частота гетерозиготов доходит до 35—40%, убывание гена вследствие отмирания гомозиготов SS столь значительно, что такой высокий уровень гетерозиготности может быть достигнут и поддерживаться лишь в том случае, если гетерозиготы на 30% жизнеспособнее нормальных людей.

По-видимому, наиболее убедительные данные о защитном действии гена S при малярии получены Делияннисом и Тавларакисом (Deliyannis G. A., Tavlarakis, 1955) в северной Греции. Изучив гемоглобин у 5008 местных жителей 37 деревень в районе Халкидики и у 2055 переселенцев из немалярийных районов, они обнаружили генотип Ss только у 2 переселенцев; свободными от гена S оказались жители 15 из 37 деревень. Из 3583 обследованных жителей остальных 22 деревень носительство гена гемоглобина S отмечено у 535 человек. В 4 деревнях с высокой частотой гена S — от 18 до 32% (средняя 23,6%) — обследование 138 маляриков-хроников выявило среди них только 8 (5,8%) гетерозиготов *Ss*. Таким образом, носительство гена *S* в 4 раза снижает вероятность заболевания. Но еще более резкая разница была обнаружена в 48 семьях, где имелись и серповидноклеточность, и малярия, т. е. источник заражения был непосредственно в семье. Оказалось, что среди братьев и сестер больных болело малярией 16 из 25 людей генотипа *ss* (64%) и только 1 из 23 людей *Ss* (5%). Таким образом, нормальные люди болели почти в 13 раз чаще тех лиц, которые обладали аномальным гемоглобином. Следовательно, повышенная устойчивость гетерозиготов *Ss* к малярии несомненна. Механизм этой устойчивости будет рассмотрен ниже. Очевидно, повышенная выживаемость носителей гемоглобина *S* в малярийных зонах из поколения в поколение увеличивает частоту этой мутации среди населения, тогда как браки между лицами *Ss*, в которых погибает 25% детей (*SS*), снижают частоту гена *S*. Очевидно, что в более малярийных районах частота гена *S* должна повышаться до достижения состояния равновесия, при котором оба процесса друг друга уравновешивают. Аналогичные закономерности должны действовать и в отношении других мутаций, изменяющих структуру гемоглобина и повышающих устойчивость к возбудителю тропической малярии.

в) Геногеография гемоглобинов С—Р и талассемии

Применение методов электрофоретического анализа гемоглобина привело к обнаружению большого числа наследственных аномалий гемоглобина (Hb). Электрофоретическая характеристика их показана на рис. 23.

Хотя число электрофоретических анализов гемоглобина, проделанных у жителей Центральной и Северной Европы и США, значительно превышает число анализов у жителей южных стран или у эмигрантов из этих стран, различные новые аномалии гемоглобина обнаружены почти исключительно у южан.

Необходимо отметить, что пока обследованы на наличие или отсутствие новых гемоглобинов лишь небольшие группы населения южных стран. Лучше изучено распространение гемоглобина *С*.

Геногеография гемоглобина *С*. Центром распространения гена *С* является северная часть Ганы, где частота гетерозиготов доходит до 15%, а по данным Лемана и Нвоколо (Lehmann, Nwokolo, 1959) — 16,5—28%, причем барьером распространения является река Нигер. Частота гетерозиготности по гену падает к югу, составляя на побережье Ганы около 11%, к западу

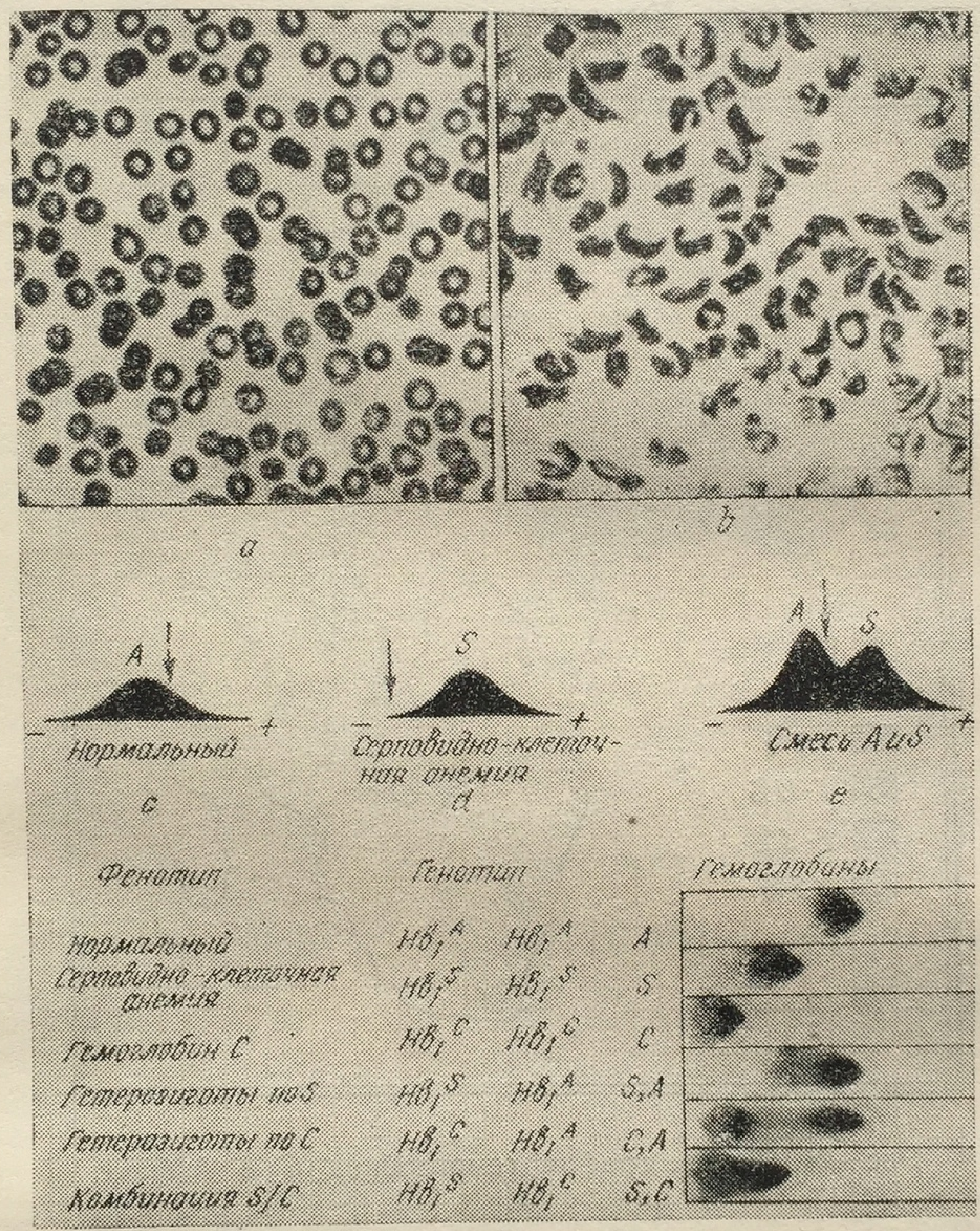

a
b
A
S
A
S
Нормальный
Серповидно-клеточная анемия
Смесь A и S
c
d
e
Фенотип
Генотип
Гемоглобины
Нормальный
Hb_1^A Hb_1^A A
Серповидно-клеточная анемия
Hb_1^S Hb_1^S S
Гемоглобин C
Hb_1^C Hb_1^C C
Гетерозиготы по S
Hb_1^S Hb_1^A S,A
Гетерозиготы по C
Hb_1^C Hb_1^A C,A
Комбинация S/C
Hb_1^S Hb_1^C S,C

Рис. 23. Особенности разных форм гемоглобина.

a—нормальные эритроциты; *b* —серповидноклеточные эритроциты; *c*—миграция в электрофоретическом поле гемоглобина нормального (*A*); *d* —гемоглобина *S*; *e*—смеси *A*— *S* у гетерозиготных носителей серповидноклеточности. Стрелкой показано первоначальное положение капли гемоглобина. Гемоглобин *A* мигрирует к отрицательному полюсу, *S*—к положительному.

Ниже показана сравнительная скорость электрофоретической миграции разных комбинаций гемоглобина С [по Штерну (Stern, 1960)].

(Сьерра Леоне 4,5%, Гамбия 2%), к востоку (Нигерия 4,4%), в глубине страны — 5,8—6%. На побережье, по-видимому, почти не встречается среди населения экваториальной Африки, Конго. Среди негров США частота носительства гена *C* составляет 1,8—3%, на Ямайке — 2,7%, что, очевидно, связано с западноафриканским происхождением негров Америки.

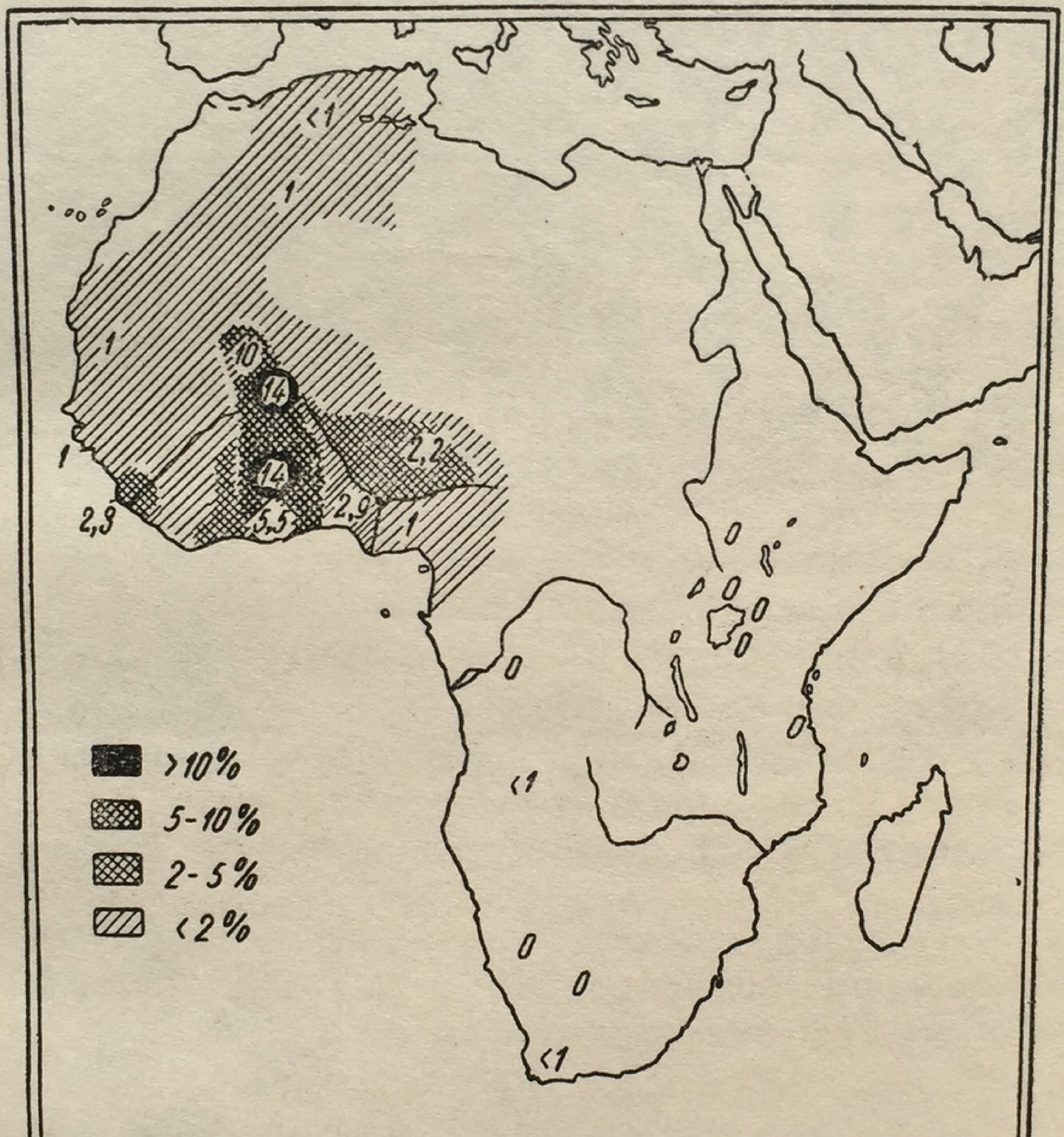


Рис. 24. Геногеография гемоглобина *C* в Африке.

Ген *C* в гомозиготном состоянии вызывает сильную спленомегалию, умеренную анемию, небольшой микроцитоз; значительная часть эритроцитов мишеневидна. Ген *C* сублетален в сочетании с широко распространенным в Западной Африке геном *S*. Ген *C* распространен в малярийных зонах Ганы и соседних странах (рис. 24).

Исключительный интерес в этом отношении представляют исследования Томпсона (Thompson, 1962), проделанные им в Гане на 840 детях в возрасте 1—6 лет. Изучая среднюю плотность паразитов в 1 мм^3 крови, он получил для нормальных детей (593) величину 8050 паразитов, для гетерозиготов по серповидноклеточности (123) — 1660, для гетерозиготных носителей гемоглобина *C* (101) — 3680. Таким образом, носительство и гена *S*, и гена *C* резко снижает паразитемию на клеточном уровне.

Геногеография гемоглобина *D*. Распространение изучено очень слабо. Ген *D* обнаружен у 2% берберов Марокко и у 0,4% негров США. Ген *D* в гомозиготном состоянии вызывает микроцитоз, слабый анизопойкилоцитоз и мишеневидность большей части эритроцитов. Таким образом, и здесь всякому случайному подъему концентрации противостоит субклинически сниженная жизнеспособность гомозиготов.

В дальнейших исследованиях выяснилось, что в качестве гемоглобина *D* диагностировали на основании совершенно недостаточного критерия (сходства электрофоретических свойств) различные мутации гемоглобина, разные по своим биохимическим свойствам, мутационному происхождению и географическому распространению. Один из гемоглобинов *D* широко распространен среди населения Северо-Западной Индии (Гуджерат), другой среди населения острова Кипр и в Турции, третий — среди сикхов в Индии.

Ген гемоглобина *E* распространен преимущественно среди населения Юго-Восточной Азии (рис. 25). Максимум концентрации приходится на жителей Камбоджи (37 и 28,8% по разным исследованиям), частота гетерозиготов *Ee* в Таиланде — 13,6% [На-Накорн (Na-Nakorn S., 1959)], в Бирме — 20%, в Бенгалии — 3,9%, среди веддов Цейлона — 3,6%; среди некоторых других народов Цейлона ген *E*, видимо, отсутствует. В Северо-Восточной Малайе гетерозиготы *Ee* составляют 15% населения, а к югу их частота падает до 5%, на острове Джакарта составляет 3,6% [Леман, Синг (Lehman, Singh, 1956)], на Борнео и Целебесе колеблется в пределах 1—3% [Энг, Гиок (Eng, Giok, 1957)], *E* не найден у аборигенов Австралии. Хотя микроцитемия у гомозиготов *EE* компенсируется полицитемией (7 000 000—

8 000 000 эритроцитов в 1 мм³ крови), надо полагать, что в тяжелых условиях они отличались пониженной жизнеспособностью. Таким образом, для возникновения тех высоких концентраций гена *E*, которые наблюдаются в таиландско-камбоджийском районе, необходима весьма значительно повышенная устойчивость *Ee* по сравнению с *ee*.

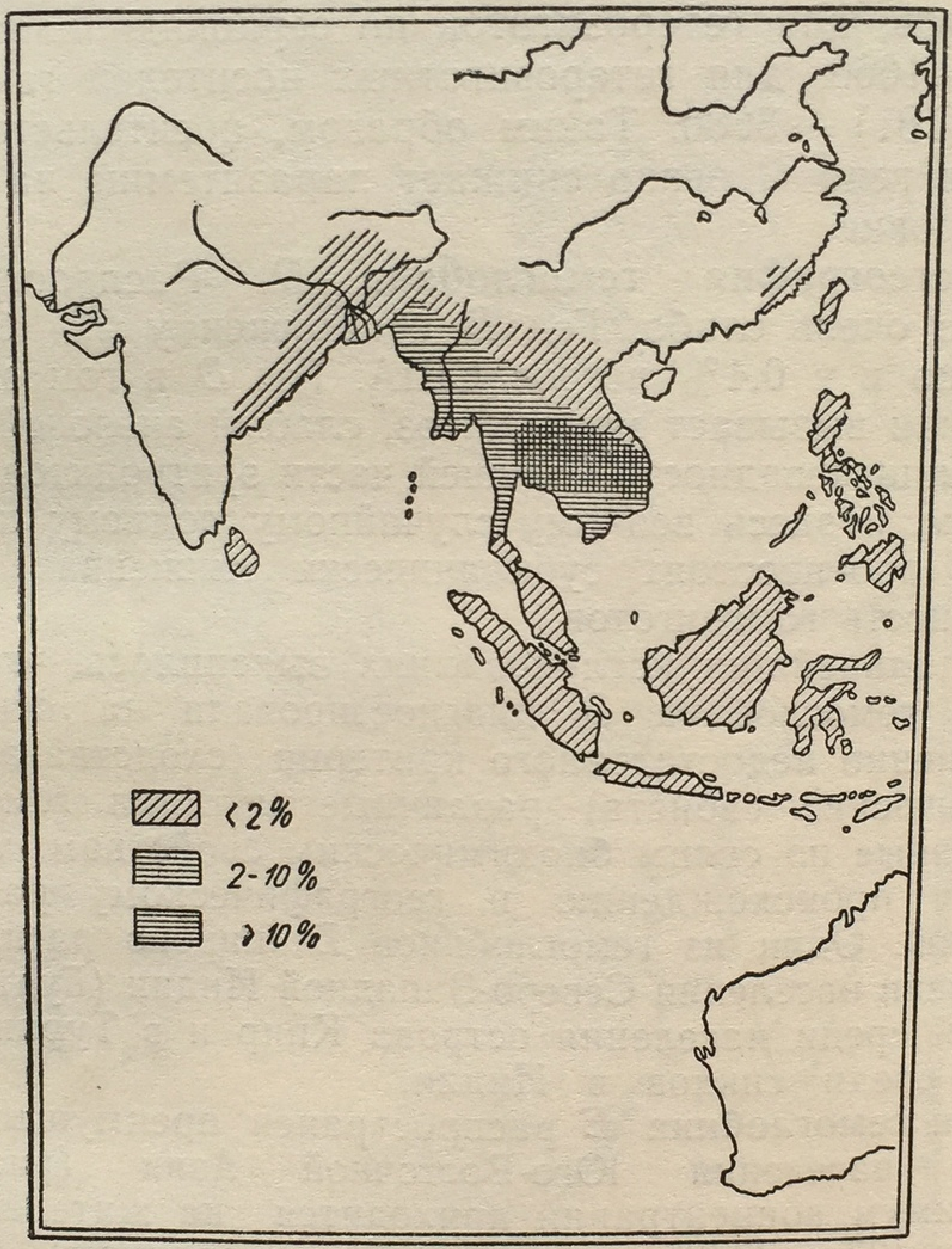


Рис. 25. Геногеография гемоглобина *E* в Юго-Восточной Азии.

Такие же соображения применимы к гемоглобину *C* (Гана), тем более что довольно широкое распространение гена *S* среди населения Ганы и сублетальности комбинации *S*/*C* создавало дополнительный фактор выбывания гена *C* из популяции. Аналогичным дополнительным фактором выбывания гена *E* из популяций Юго-Восточной Азии является широкое распространение у жителей некоторых районов генов *S* и *T*, которые каждый дают в сочетании с *E* сублетальный эффект.

Гемоглобин *G* обнаружен в одной семье в Гане, в одной негритянской семье в США и в одной семье итальянского происхождения. Каждый из трех описанных в литературе случаев обнаружения *G*, вероятно, обусловлен независимыми мутационными актами. Однако эти случаи носительства *G* найдены не среди гораздо лучше обследуемого коренного населения западно-европейских стран; следовательно, ген *G* у населения Ганы, Индии, Италии имеет гораздо более широкое распространение, чем в странах севера.

Гемоглобин *H*. Как выяснилось недавно, этот аномальный гемоглобин проявляется лишь при наличии гена *T*. В силу ограниченности распространения *T* распространение гена *H* в тех популяциях, где отсутствует ген *T*, остается неизвестным.

Гемоглобин *K* обнаружен у населения Верхней Вольты и других районах Западной Африки [Кабанне и Бур (Cabannes, Buhr, 1958)].

Гемоглобин *H* найден в португальской Гвинее у 14 из 9224 обследованных (0,15%) [Тринсао и др. (Trinçao et al., 1959, 1960)], а также в Либерии.

Новые гемоглобины, еще мало изученные с популяционной стороны, имеют, как правило, южное возникновение и только южное распространение. Единственный новый северный гемоглобин «Норфольк» пока обнаружен лишь в одной английской семье (отец и два сына); таким образом, в этом случае налицо мутационное возникновение. Гемоглобины *I*, *J*, *K* были найдены у американских негров, гемоглобин *L* — у жителей Индии.

По данным Велла (Vella, 1959), гемоглобин *N* обнаружен всего у 12 человек при обследовании более 16 000 жителей Юго-Восточной Азии. Гемоглобин *Q* найден у 1—3% жителей острова Сулавези.

Сведения о недавно открытых новых гемоглобинах *L*, *O*, *P*, *Q* весьма недостаточны. Не исключено, что они будут обнаружены среди населения многих стран, где пока применялись лишь методы анализа гемоглобинов, позволявшие установить наличие *S*.

К гемоглобинопатиям следует причислить и талассемию [Баннерман (Bannermann, 1961), Чернов (Chernoff, 1959)].

У гомозиготов заторможено образование нормального «взрослого» гемоглобина, и почти 90% гемоглобина эритроцитов представляют собой эмбриональный гемоглобин *F*, который обильно представлен и в эритроцитах гетерозиготов. Кроме того, при талассемии эритроциты содержат резко повышенное количество гемоглобина A_2.

Несмотря на летальность гена талассемии в гомозиготном состоянии (у детей развивается чрезвычайно тяжелая средиземноморская анемия), этот ген оказался необычайно широко распространенным. Первоначально легкая (гетерозиготная) форма талассемии, проявляющаяся главным образом мишеневидностью эритроцитов, и гомозиготная форма (болезнь Кули) были обнаружены среди греко-итальянских иммигрантов в США, но затем в результате исследований было установлено широкое распространение этой наследственной особенности в Италии, Греции, на острове Кипр, в Индии, Бирме, Таиланде, Южном Китае. Общее количество носителей исчисляется многими десятками миллионов, причем носительство тоже ограничено народами малярийного пояса, и наиболее высокие уровни обнаруживаются именно в высокомалярийных районах (рис. 26, сравнить с рис. 22). Так, в Италии талассемия достигает весьма высокого уровня в малярийной долине и дельте реки По, на юге Калабрии и Апулии, в малярийных районах Сардинии и Греции, на острове Кипр и т. д.

Маламос и др. (Malamos et al., 1962), обследовав 1600 военнослужащих из различных районов Греции, обнаружили среди них 119 (7,44%) носителей талассемии. Особенно высока частота носительства на Ионических островах (14%), в Эпире и Фессалии (12,2, 11,5%), тогда как в менее малярийных Македонии и Фракии частота носительства относительно низкая (3,3%).

Данные о распространенности гена талассемии среди населения Италии и карту этого распространения приводят Нил и Шэлл (1958). Мы упомянем здесь лишь об обнаружении крупного очага талассемии в южной Ли-

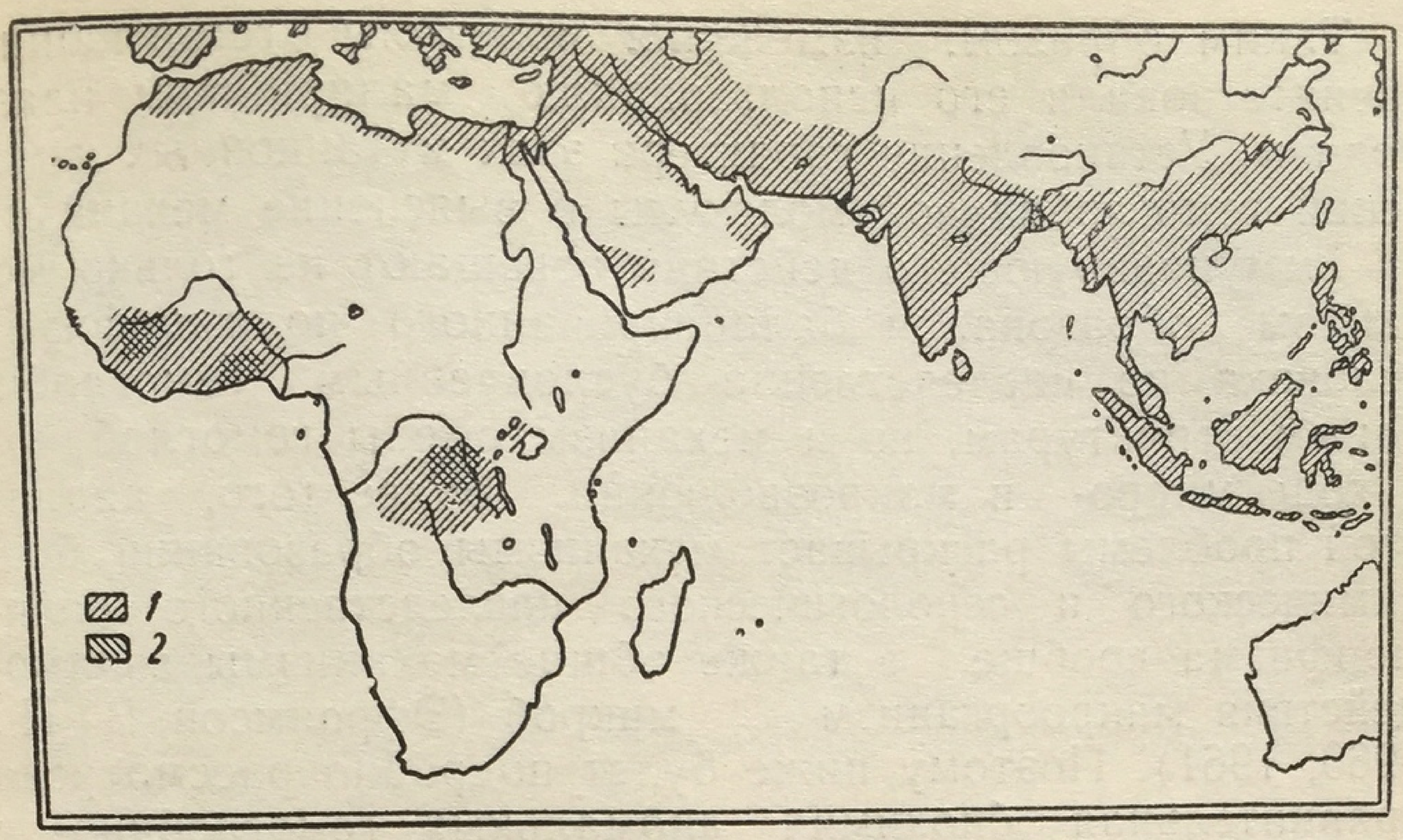


Рис. 26. Распространение талассемии и ее африканского варианта (стойкой продукции гемоглобина F) у взрослых.
1. Распространение талассемии 2. Распространение ее африканского варианта.

берии; обнаружение новых очагов идет почти непрерывно. Так, Велла и Кассиа (Vella, Cassia, 1961), обследовав 740 школьников одной южно-мальтийской деревни, нашли среди них 160 (22%) гетерозиготных носителей талассемии.

г) Биохимия гемоглобинового иммунитета

Геногеография аномальных гемоглобинов отчетливо свидетельствует о том, что отбор на устойчивость к малярии, в первую очередь тропической, на протяжении многих столетий и даже тысячелетий закономерно и мощно распространялся среди сотен племен и народов, среди популяций численностью в сотни миллионов человек. Мутации гемоглобина создавали их носителям очень мощный иммунитет к малярии. Этот иммунитет имел такое большое адаптивное значение в малярийном поясе, что он преодолевал те барьеры, которые создавало распространение мутаций гемоглобина, летальное или просто вредное действие этих мутаций в гомозиготном состоянии.

Таким образом, изменения молекулы гемоглобина препятствовали его использованию малярийным плазмодием. Установление характера этих мутационных изменений гемоглобиновой молекулы и выяснение механизма их иммунизирующего действия освещают не только механизм образования балансированного полиморфизма человека по наследственно-обусловленным гемоглобиновым структурам, но и механизм смены гемоглобинов в ходе микро- и макроэволюции. Более того, анализ этой проблемы раскрывает механизмы образования биохимического и серологического наследственного полиморфизма вообще, а также общие механизмы взаимодействия макроорганизм — микроб (Эфроимсон В. П., 1960, 1961). Поэтому ниже будет подробно рассмотрена сравнительная биохимия аномальных гемоглобинов в связи со специфичностью ферментов облигатных паразитов-микробов.

Гемоглобины человека представляют собой группу пигментов, каждый из которых состоит из четырех молекул ферропротопорфирина IX; каждая из этих молекул связана с одной молекулой глобина. Гемоглобины, имеющие у человека молекулярный вес 66 700, отличаются друг от друга по свойствам глобиновой части молекулы. У новорожденных преобладает эмбриональный гемоглобин *F*, который в норме быстро заменяется нормальным взрослым гемоглобином *A*. Гемоглобин *A* состоит почти целиком из главного компонента A_1 и количественно малочисленного компонента A_2.

Тонкая структура аномальных гемоглобинов была раскрыта главным образом в результате замечательных исследований Ингрема (Ingram, 1960).

Глобиновая молекула состоит из двух идентичных полумолекул, каждая из которых имеет две разные длинные пептидные цепи. Каждая полумолекула гемоглобина *A* содержит так называемые цепи α и β, тогда как каждая полумолекула гемоглобина *F* содержит цепи α и γ. Таким образом, в молекулу *A* входят две α- и две β-цепи ($\alpha_2\beta_2$). Аберрантные гемоглобины характеризуются либо измененными комбинациями четырех цепей, либо измененной последовательностью аминокислот в цепи. Так, гемоглобин *H* состоит из четырех нормальных цепей β (β_4), гемоглобин *Bart* состоит из 4 нормальных цепей γ (γ_4).

По сводке Гаммока и др. (Gammock et al., 1961), у гемоглобинов *S, C, D,* D_β, D_γ (Пенджаб), *D* (Кипрский), *D* (Франкфурт), *E, G* (Аккра), *G* (Сан-Хозе), *G* (Китайский), *G* (Тринидад, Ирландия, Ямайка), *L, O, P* изменена цепь β, у гемоглобинов *D*, *G* (Ибадан, Бристоль, Азуаколи), *I, K,* Гопкинс 2, «Норфольк» изменена цепь α. Превалирование мутаций *C* измененными цепями β, по гипотезе этих авторов, обусловлено тем, что цепь α образуется уже у эмбриона (входя в состав гемоглобина *F*), поэтому значительная часть мутаций, меняющих цепь α, летальна. Цепь β образуется лишь после рождения, поэтому ее изменения менее вредны. Цепи α и β по-видимому, образуются под влиянием разных неаллельных генов.

Воздействуя на молекулу гемоглобина трипсином, действующим лишь на те точки молекулы, в которых находится лизин или аргинин, Ингрем разорвал молекулу на 28 пептидов и на неразложимую часть молекулы, которую он удалил центрифугированием. Каплю жидкости, содержащую все 28 пептидов, помещали на краю смоченной фильтровальной бумаги. При пропускании тока пептиды капли, мигрируя в силу разности своих зарядов с различной скоростью по бумаге, образовали ряд пятен, из которых каждое содержало несколько пептидов. Край листа, где находился ряд этих пептидных пятен, помещали в растворитель. Вследствие различной скорости миграции разных пептидов вверх по бумаге с растворителем получилась своеобразная карта распределения всех 28 пептидов на бумаге, которую Ингрем удачно назвал «отпечатками пальцев» сравниваемых им глобинов. Все три изученных гемоглобина, *A, S, C,* оказались совершенно тождественными по 27 из 28 пептидов, и различия между ними оказались сведенными лишь к одному пептиду (рис. 27). Вырезая куски фильтровальной бумаги, на которых располагался этот особый, четвертый, пептид, разный у трех гемоглобинов, и отрывая от него одну за другой аминокислоты, входящие в его состав, Ингрем и Гент установили, что и в пределах этого единственного пептида все три изучаемых гемоглобина совершенно идентичны по составу и взаиморасположению 7 из 8 аминокислот, входящих в состав пептида. Лишь шестая из аминокислот четвертого пептида различна. В четвертом пептиде ге-

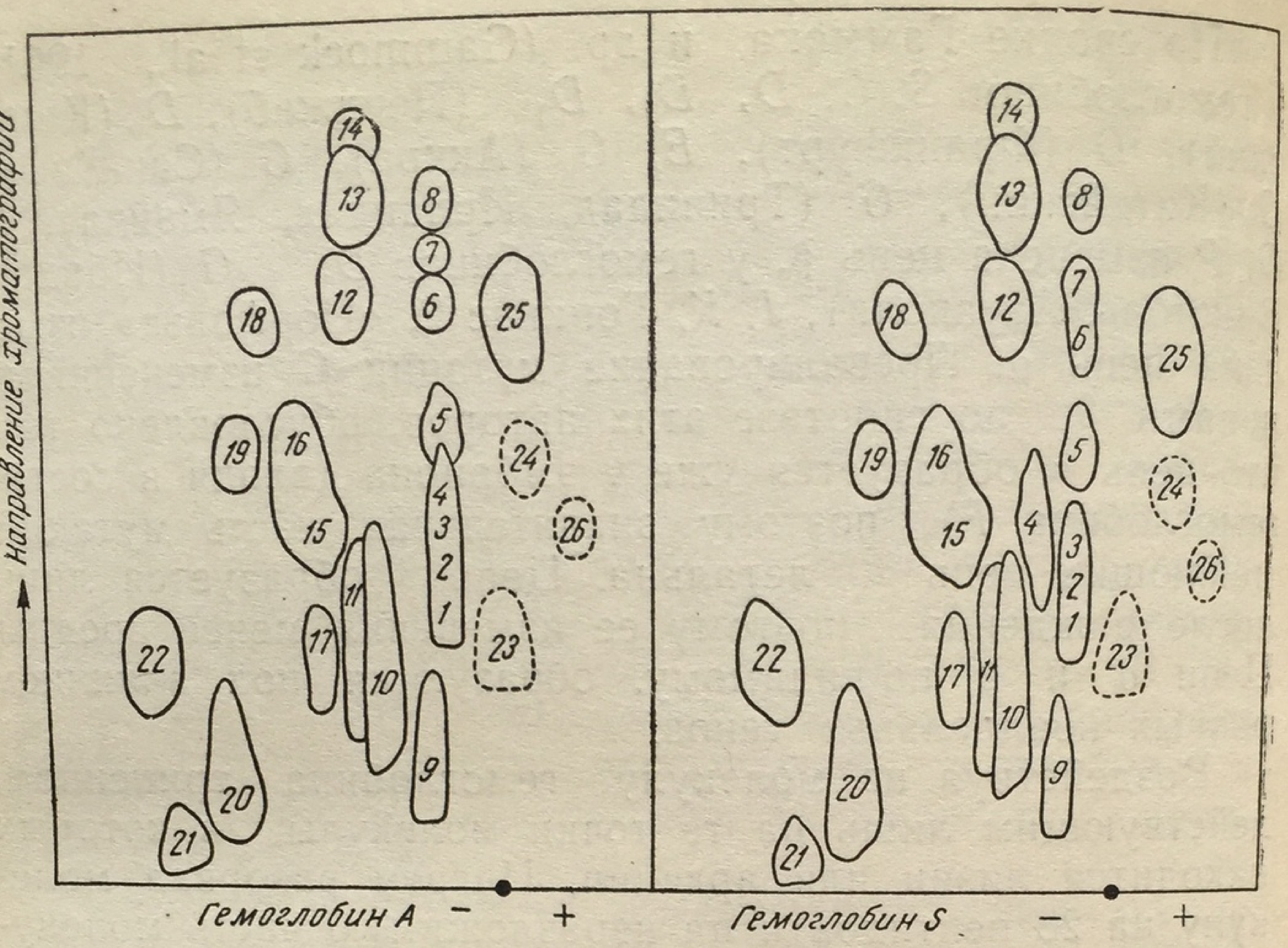

Направление хроматографии
14
13
8
7
6
12
18
25
5
24
19
16
4
3
2
1
26
15
11
17
23
22
10
9
20
21
Гемоглобин A
−
+
Гемоглобин S
−
+

Рис. 27. «Отпечатки пальцев» гемоглобинов *A* (нормального) и *S*, полученные в результате триптического переваривания гемоглобина *A* и *S*, и миграции пептидов под действием электрического поля и хроматографии. Черточками очерчены «пятна» пептидов, обнаруживающихся лишь после нагревания хроматограммы. Обратить внимание на различные положения четвертого пептида у гемоглобинов *A* и *S*.

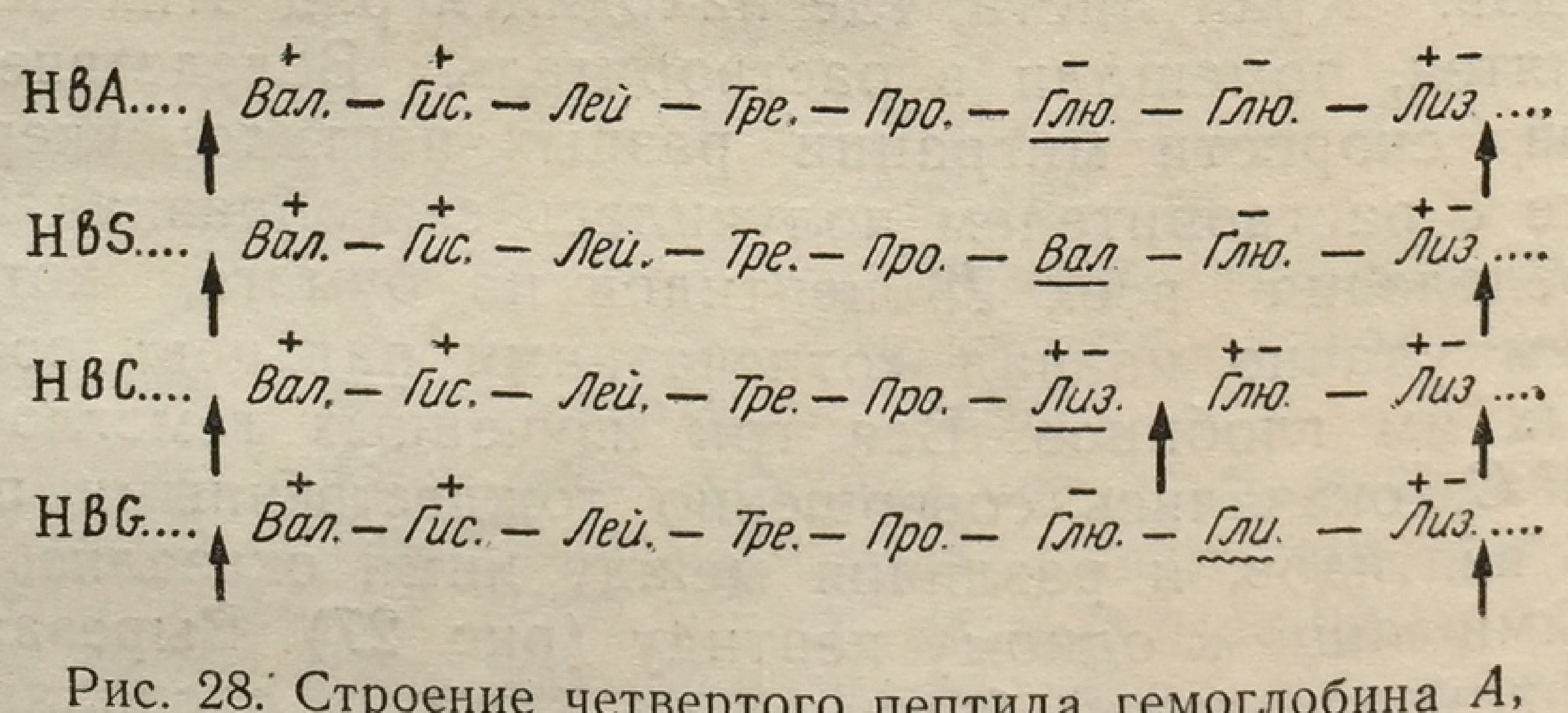

HBA.... Вал. — Гис. — Лей — Тре. — Про. — Глю. — Глю. — Лиз....
HBS.... Вал. — Гис. — Лей. — Тре. — Про. — Вал. — Глю. — Лиз....
HBC.... Вал. — Гис. — Лей. — Тре. — Про. — Лиз. — Глю. — Лиз....
HBG.... Вал. — Гис. — Лей. — Тре. — Про. — Глю. — Гли. — Лиз....
+
−

Рис. 28. Строение четвертого пептида гемоглобина *A*, *S*, *C* и *G*.

моглобина *A* на шестом месте находится глутаминовая кислота, в гемоглобине *S* — валин, а в гемоглобине *C* — лизин (рис. 28).

Отрицательно заряженная глутаминовая кислота пептида обусловливает взаимоотталкивание молекул, что и препятствует образованию тактоидов. Замена глутаминовой кислоты валином дает нейтральную молекулу гемоглобина *S*, легко кристаллизирующегося, тогда как замена глутамина лизином в шестом участке четвертого пептида гемоглобина обусловливает положительный заряд всей полумолекулы, что обеспечивает взаимное отталкивание молекул и отсутствие кристаллизации в восстановленном состоянии. Но, поскольку и ген *S*, меняющий растворимость гемоглобина, и ген *C*, не меняющий растворимость гемоглобина, подхватываются отбором в зонах малярийной эндемии, следует думать, что защитное действие этих мутаций обусловлено интимным изменением цепи аминокислот, которое, однако, нарушает взаимодействие микроба с его субстратом.

д) Взаимодействие паразита с его субстратом

Защитное действие очень малых изменений гемоглобина послужило одной из основ формулировки теории наследственного иммунитета, охватывающей данные о балансированном наследственном полиморфизме по тонким биохимическим структурам у животных и человека и некоторые механизмы образования антител, а также и данные генетики устойчивости растений к специализированным паразитам. Ввиду большого значения, которое имеют явления балансированного наследственного полиморфизма в генетике человека, и необходимости достаточно полно и обоснованно объяснить происхождение этого полиморфизма следует подробно остановиться на некоторых явлениях взаимодействия микроба с веществами хозяина сначала на модели малярийного плазмодия. В главе 6, посвященной группам крови, будут рассмотрены более общие явления взаимодействия ферментов микробов с веществами хозяина.

Открытие, что мутация гена способна менять всего лишь одну аминокислоту в белковой молекуле, представляет величайший интерес. Однако в плане разбираемого здесь вопроса о механизмах иммунитета огромное значение имеет тот факт, что замена одной аминокислоты (глутаминовой) другой аминокислотой (валином) в молекуле гемоглобина (в случае гемоглобина *S*) сообщила макроорганизму мощный иммунитет к малярии. Столь же существенно (поскольку ген гемоглобина *C*, несмотря на сублетальность гена, тоже подхвачен отбором), что и замена этой же глутаминовой кислоты лизином тоже дает иммунитет к малярии. Еще не проделан достаточно полный сравнительный анализ строения других аномальных гемоглобинов, однако совокупность данных популяционной генетики и биохимии указывает на то, что наследственная замена лишь одной из аминокислот в шестом участке четвертого пептида или в одном — двух других пептидах гемоглобиновой молекулы делает макроорганизм относительно иммунным к заражению малярийным плазмодием.

Механизм иммунитета дополнительно раскрывается, если обратиться к биологии возбудителя малярии, в которой совершенно независимо получены данные о высокой биохимической специализированности малярийного паразита.

Изучая плазмодии под электронным микроскопом, Рудзинская и Треджер (Rudzinska, Trager, 1957) установили, что паразит усваивает гемоглобин хозяина путем инвагинации и переваривания в пищеварительных вакуолях, а не путем разложения гемоглобина во вне и усвоении продуктов его разложения путем диффузии. Отсюда ясно, что переваривание гемоглобина идет не путем разложения его универсальным протеолитическим ферментом типа трипсина, но и ферментами высокоспецифического характера.

Еще ранее Треджер (1952, 1958) показал, что в интактных клетках, в лизатах и в культурной среде рост паразита всецело зависит от наличия веществ эритроцита, в частности от высокомолекулярных ростовых веществ клетки-хозяина. Изучая развитие малярийного паразита (Plasmodium lophurae) in vitro, Треджер установил, что при этом быстро оказывается необходимым добавление аденозинтрифосфата (АТФ) и пирувата натрия, малеата калия, концентратов кофермента А и пантотената кальция. Потребность паразита во внешнем источнике кофермента А и АТФ, двух веществ, чрезвычайно важных для механизма биосинтеза, показывает, насколько далеко зашла специализация его биохимических процессов и насколько возможность его развития зависит от наличия строго соответствующих веществ у хозяина.

Что касается пантотеновой кислоты, то установлено, что недостаточность подавляет развитие pl. gallinarum в интактном организме хозяина, причем некоторые аналоги пантотеновой кислоты обладают противомалярийными свойствами. Высокая и тонкая зависимость малярийного паразита от субстратов хозяина дополнительно демонстрируется данными Треджера. В опытах in vitro внутриклеточное развитие плазмодия весьма стимулируется при добавлении фолиевой кислоты, но она не оказывает положительного действия на плазмодии внеклеточные, у которых выявилась зато потребность в фолиниевой кислоте (т. е. коферментной форме фолиевой кислоты).

Наконец, в опытах in vitro выявилась строгая зависимость развития паразита от видовой принадлежности гемоглобина. Это заставляет придти к выводу, что некоторые, очень малые мутационные изменения строения гемоглобина эритроцита переводят этот компонент гемоглобина в такое состояние, которое сильно задерживает развитие паразита, адаптированного к расщеплению нормальной молекулы.

Решающим доказательством правильности этого объяснения является тот факт, что в огромном количестве популяций, живущих притом только в тех странах, где малярия выступала как мощный фактор отбора, который чрезвычайно размножил не только гены S и T, но и C, D, E, а в общей сложности не менее 8—10 мутаций, меняющих строение того гемоглобина, который является обычной, эволюционно освоенной средой жизни для малярийного плазмодия.

Внутрипаразитарно действующий пищеварительный фермент Pl. falciparum, очевидно, подобно многим другим внутриклеточным ферментам, строго специфичен к субстрату.

Необходимо, однако, обратить внимание на тот факт, что при гетерозиготности по гену аномального гемоглобина бóльшая часть субстрата активности малярийного плазмодия остается неизменной, а в измененных молекулах изменяется лишь одна аминокислота из трехсот. У гетерозиготов Ss, например, около 70% глобиновых молекул остаются полностью неизмененными; что касается измененных молекул, то в них остаются неизменными две цепи из четырех (две α-цепи). Таким образом, около 80% глобиновых цепей оказываются неизмененными. В силу того, что гипохромные анемии, значительно сильнее снижающие количество нормального гемоглобина в эритроците, чем в эритроците *Ss, Cc, Tt, Ee* и т. д., не создают иммунитета к малярии, нельзя думать, что устойчивость гетерозиготов *Ss, Cc, Tt, Ee* обусловлена недостатком нормального гемоглобина для нужд плазмодия.

Еще яснее это отсутствие пищевого недостатка становится при пересчете мутационного изменения на число глобиновых пептидов. У гетерозиготных носителей изменен один из 28 пептидов, примерно в 40 молекулах гемоглобина из 100. Таким образом изменена всего $^{1}/_{70}$ часть пептидов. Если же пересчет произвести на число аминокислот, то оказывается измененной лишь одна из трехсот аминокислот, примерно в 40 из 100 молекул, т. е. $^{1}/_{700}$ часть аминокислот гемоглобиновых молекул эритроцита. По сравнению с физиологическими колебаниями содержания гемоглобина в эритроцитах это изменение оказывается совершенно ничтожным. Обращение к механизму действия наиболее активных антибиотиков и лекарственных веществ на микробов, действующих по принципу конкурентного замещения и блокады, показывает, что разгадку устойчивости к малярии у носителей аномальных гемоглобинов следует искать именно в почти полном тождестве нормальной молекулы гемоглобина, расщепляемой специализированным ферментом плазмодия, и мутантной молекулы, в которой заменена лишь одна аминокислота в одном лишь пептиде.

Как полный структурный аналог нормального глобина мутантная молекула должна реагировать с ферментом плазмодия. Но активным центром фермента должны строго соответствовать реактивные центры субстрата; в случае же несоответствия одного из реактивных центров молекула фермента окажется блокированной. Доказательством того, что именно изменение определенной точки гемоглобиновой молекулы создает устойчивость к плазмодию, является тот факт, что отбор в районах, гиперэндемичных по тропической малярии, подхватил и размножил не только мутацию, в которой глутаминовая кислота в шестом положении четвертого пептида заменена валином, но и мутацию *C*, в которой глутаминовая кислота в этой же точке заменена лизином. Очевидно, для создания иммунитета существенны вовсе не те изменения заряда молекулы, которые имеют место в гемоглобине S с их далеко идущими последствиями, а самое изменение этой точки, вероятно, реактивной. Общебиологическое значение этого небольшого изменения, очевидно, следует из того, что эти замены на протяжении многих десятков столетий из поколения в поколение спасали от малярии миллионы людей.

2. ОБЩАЯ ТЕОРИЯ МУТАЦИОННОГО ИММУНИТЕТА

Становление мутационного иммунитета является новым примером единства противоположностей, случайности и закономерности. Мутационное изменение захватывает ту или иную комплементарную пару нуклеотидов ДНК хромосомы в половой клетке. Таким образом, случайным оказывается мутационное изменение той аминокислоты пептидной цепи, синтезом которой управляют мутировавший нуклеотид и его соседи. Но уже не случайным оказывается то, что это случайно возникшее наследственное изменение данной аминокислоты будет элиминировано дрейфом генов либо при повторных возникновениях удержится в ничтожно малой частоте среди особей вида, либо же будет подхвачено отбором. Если мутация случайно изменила какую-либо аминокислоту, «безразличную» для микроба, то эта мутация никакого значения иметь не будет. Но если мутация изменила аминокислоту, входящую в тот «реактивный центр» пептидной цепи, с которым специфически реагирует фермент облигатного микробного паразита, то молекула станет либо недоступной для фермента, либо даже будет блокировать его. Если микроб опасен для макроорганизма, то мутация будет давать защитный эффект и в течение, может быть, даже не очень большого числа поколений станет достоянием гигантского количества потомков единичного мутанта.

Значение изложенных соображений особенно повышается данными, показавшими, что у всех изученных в этом отношении высших животных имеется как внутривидовой наследственный балансированный полиморфизм, так и изменения структуры гемоглобинов в ходе видообразования. Так, обнаружено два типа гемоглобина у голубя, утки, цесарки, курицы, причем один из этих типов электрофоретически схож с гемоглобином *E* [Саха и др. (Saha et al., 1957)].

Розе и др. (Rose et al., 1958) нашли у мышей 6 линий 4 разных наследственных типа гемоглобина. Гюисманс и др. (Huismans et al., 1959) в своей сводке указывает на наличие двух типов гемоглобина у обезьян резус, лошади, коровы, буйвола, овцы, козы, курицы, голубя, утки, цесарки, вороны, черепахи, лягушки и хамелеона. У крупного рогатого скота, коз, овец, мышей установлена наследственная природа полиморфизма гемоглобинов. Наследственный полиморфизм у обезьяны Cercopithecus mitis обнаружили Джекоб и Таппен (Gacob, Tappen, 1957). Шреффлер и Салисбери (Shreffler, Salisbury, 1959) установили наследственный полиморфизм крупного рогатого скота по двум типам гемоглобина, причем этот полиморфизм сохраняется в пределах сильно инбредированных пород (например, джерсейской и гернсейской). Цукеркендл и др. (Zuckerkandle et al., 1960), проведя сравнительное изучение гемоглобинов разных животных (гориллы, шимпанзе, орангутанга, обезьяны резус, акулы, лепидосирены, миксины, эхиуриды), указывает, что «бо́льшая часть гемоглобиновой молекулы, во всяком случае в той ее части, которая переводится в растворимое состояние трипсином, подверглась успешным мутационным изменениям в какой-либо момент эволюции позвоночных». К этому выводу нужно добавить, что «мутационное изменение», успешное с эволюционной точки зрения, должно было подхватываться мощным действием отбора, механизм которого описан нами выше и в ряде предшествующих сообщений.

Чрезвычайно существенно то, что мутационные преобразования белковых молекул типа, проанализированного на примере гемоглобина человека, придают мутантному белку способность специфически блокировать тот микробный фермент или токсин, который расщеплял нормальный белок. Таким образом, мутантный белок обладает рядом свойств антитела — исключительной избирательностью и специфичностью реагирования с определенным чужим белком, способностью блокировать этот белок, а тем самым и обезвреживать микробпродуцент.

Проблема образования истинных антител будет рассмотрена в особом разделе, поскольку для истинных антител характерен ряд свойств, отсутствующих у антителоподобных врожденных веществ. Мы имеем в виду, что для истинных антител характерно: а) резкое усиление их образования при встрече организма с антигеном; б) способность повышать специфичность к антигену; в) способность реагировать с синтетическими антигенами.

Но здесь необходимо разобрать некоторые вопросы генетики и эволюции белков с антителоподобными свойствами. Возможно, что ни один из ныне известных генов мутантных гемоглобинов человека не смог бы перейти в гомозиготное состояние у всех представителей какого-либо народа, даже живущего в условиях острой малярийной эндемии: причиной этого является вредность всех широко распространенных аномальных гемоглобинов при переходе в гомозиготное состояние. Но постоянный отбор на безвредность гемоглобиновой аномалии, по-видимому, может нейтрализовать ее вредное действие. Доказательством этого является закрепление особого серповидноклеточного гемоглобина у оленей [Глюксон-Уэлш (Gluecksohn-Waelsch, 1960)]. Но если ценой гибели миллиона детей в каждом поколении отбор путем подмены нормального гемоглобина-субстрата гемоглобином-блокатором создает частичный иммунитет к малярийному плазмодию, если, по-видимому, аналогичный механизм отбора вызывает необычайно быструю внутривидовую и видовую эволюцию гемоглобинов у большого числа видов животных, то не следует думать, что гемоглобин является единственным типом белковых молекул, «освоенных» каким-либо видом патогенного микроба, типом, изменяющимся в ходе мутирования с образованием молекул, недоступных микробу, или молекул-ловушек. Было бы странно, если бы таким же путем, с созданием временных или постоянных систем наследственного балансированного полиморфизма, не изменялись бы другие белковые или полисахаридные вещества макроорганизма.

Молекула гемоглобина отражает единство консерватизма и изменчивости наследственных свойств. Основную функцию, фиксацию и отдачу кислорода выполняет гем, субмолекула которого не меняется в рамках нескольких типов и роль которого у растений выполняет близкая по химическому строению молекула хлорофилла. На фоне этой стабильности функциональной единицы тем демонстративнее выявляется стремительная эволюция соединенных с гемом глобиновых цепей. На фоне консервативности гема и стремительной эволюционной изменчивости его глобинов приобретает особое значение гигантское разнообразие белкового состава организма человека, в котором, по ориентировочным расчетам Л. Полинга, насчитывается более 100 000 различных белков.

Интенсивная и чрезвычайно успешная разработка многочисленных, исключительно важных проблем приобретенного иммунитета отодвинула на задний план осознание и анализ естественного иммунитета и его эволюции у животных. Данные по геногеографии аномальных гемоглобинов человека и наследственному полиморфизму гемоглобинов у животных и раскрытие механизмов наследственного «гемоглобинового» иммунитета развертывают перед нами картину совершенно не зафиксированной палеонтологической летописью эволюции и дивергирования (внутри- и межвидового) состава белков организма. В настоящее время трудно даже приблизительно указать иерархическое значение этого дивергирования в явлениях устойчивости вида к вирусам и бактериям, патогенным для очень близких видов.

Закрепление в генотипе организма большого числа мутантных генов, обеспечивающих наличие разных белков, недоступных микробу, или блокирующих микробные ферменты, должно быть важным фактором врожденного специфического иммунитета для организмов, обладающих большим разнообразием антителоподобных веществ. Таким образом, эволюция должна «записывать» в генотипе способность к созданию большого числа нормальных белков, специфически обезвреживающих те микробы, которые в эволюционном прошлом были активными врагами данного вида макроорганизма. Следует отметить, что полная гомозиготность вида по этим генам образования антителоподобных веществ не является оптимальной системой, так как она будет преодолена мутированием и отбором среди микробного вида.

Возможно, что более эффективна система наследственного полиморфизма макроорганизма по большому числу веществ, необходимых микробу, что сделает невозможным адаптацию микробного вида и его штамма к огромному разнообразию генотипов вида-жертвы.

Мутационная замена в макроорганизме белка, необходимого для размножения микроорганизма, создавала макроорганизму иммунитет, непреодолимый до тех пор, пока у микроорганизма не возникала мутация ферментных свойств, позволявшая использовать продукт нового белка или какой-либо другой, в прошлом недоступный. В системе динамического взаимодействия макро- и микроорганизма микроб располагает огромными преимуществами: гораздо большей скоростью размножения, большей численностью, меньшей длительностью генераций, т. е. преимуществами быстрого приспособления. Макроорганизм при гораздо более медленных темпах эволюционирования мог устоять лишь благодаря все большей дифференциации своего белкового фонда, поскольку микроорганизм, естественно, располагал гораздо более ограниченными возможностями в отношении выработки разных ферментов. Но так как особо «успешные» мутации слабо меняли структуру белка макроорганизма, то в силу несовершенства наших методов исследования этот полиморфизм, создающий врожденные антителоподобные вещества, будет улавливаться лишь серологическими или электрофоретическими методами.

Действительно, данные по генетике групп крови человека и животных, по генетике белков плазмы, в частности по трансферринам, вскрывают существование огромного наследственного полиморфизма, для создания которого требовались такие гигантские интенсивности отбора, какие могли иметь место только в том случае, если вещества-антигены, по которым наблюдается полиморфизм, действительно существенно влияли на восприимчивость к инфекциям и на ход болезни. Но прежде чем перейти к этому вопросу, необходимо рассмотреть систему наследственого полиморфизма, тоже обусловленную вредным действием малярийного паразита, но менее специфичную по механизму действия, чем система гемоглобинового иммунитета.

3. БАЛАНСИРУЕМЫЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К МАЛЯРИИ НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ПО СЦЕПЛЕННОМУ С ПОЛОМ ДОМИНАНТНОМУ ГЕНУ ИНАКТИВНОСТИ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ ЭРИТРОЦИТОВ

Массовые случаи возникновения гемолитической желтухи после приема примахина у иммигрантов в США и среди народов Средиземноморского бассейна, а также многочисленные случаи гемолитической болезни после поедания конских бобов Vicia faba (фавизма), особенно резко выраженные у мужчин, обычно менее резкие и частые у женщин, привели к обнаружению особой наследственной биохимической аномалии эритроцитов — дефекта глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. Метод обнаружения разработан Фербенксом и Бейтлером. (Fairbanks, Beutler, 1961). Фавизм выражается в лихорадке, рвоте, головокружении, быстром развитии сосудистого гемолиза и анемии, желтухи и гемоглобинурии. В Месопотамии, например, фавизм проявляется в форме так называемой багдадской весенней анемии.

Сходные явления гемолитической болезни вызывают у восприимчивых людей примахин, сульфаниламид, фенацетин, ацетанилид, нафталин, синкавит и другие лекарственные вещества. Выяснилось, что дефект гораздо чаще встречается у мужчин, чем у женщин, и наследуется по доминантному, сцепленному с полом типу, причем наследственная неустойчивость к примахину, сульфаниламидам и другим лекарственным веществам и склонность к фавизму обусловлены одним и тем же наследственным фактором, глубоко перестраивающим процессы обмена в эритроцитах. Этот наследственный фактор обусловливает пониженную активность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы в стареющих эритроцитах. Фермент вызывает в конечном итоге восстановление глутатиона, и дефект фермента устанавливается в результате определения восстановленного глутатиона в эритроците. Оказалось, что мутация не снижает активности глюкозо-6-фосфата-дегидрогеназы ни в лейкоцитах, ни в клетках печени, ни в молодых эритроцитах, а лишь в стареющих эритроцитах и тромбоцитах. Таким образом, действие мутации, видимо, сводится к понижению устойчивости фермента.

Наследственный дефект фермента, вызывающий, с одной стороны, неустойчивость эритроцитов к примахину, сульфидину и другим веществам, а с другой — фавизм, совершенно отсутствует среди народов северного пояса Центральной и Северной Европы, Центральной и Северной Азии, но зато чрезвычайно широко распространен среди населения Сардинии, Сицилии, Балеарских островов, Греции, Ливана, евреев-сефардим, негров США и Африки, иранцев, иракцев, индусов, таиландцев, южных китайцев и жителей о-ва Тайвань (рис. 29).

Соннет и Мишо (Sonnet, Michaux, 1960) приводят следующую частоту наследственного дефекта глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы у мужчин: сардинцы — 8%, американские негры — 8,8%, иранцы — 9,8%, евреи-сефарды — 11,2%, нигерийцы — 6,1—16,3%, банту-конголезцы — 21,5%.

Хоремис и др. (Choremis et al., 1962) установили очень высокую частоту наследственного дефекта глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы в особо малярийных районах Греции (14,5% населения в районе Петромагулы, в соседстве с озером Копаиос, и 6,2% в северо-пелопонесском районе Пиргоса и Амалии). Доксиадис и др. (Doxiadis et al., 1961) находят, что в Греции и, вероят-

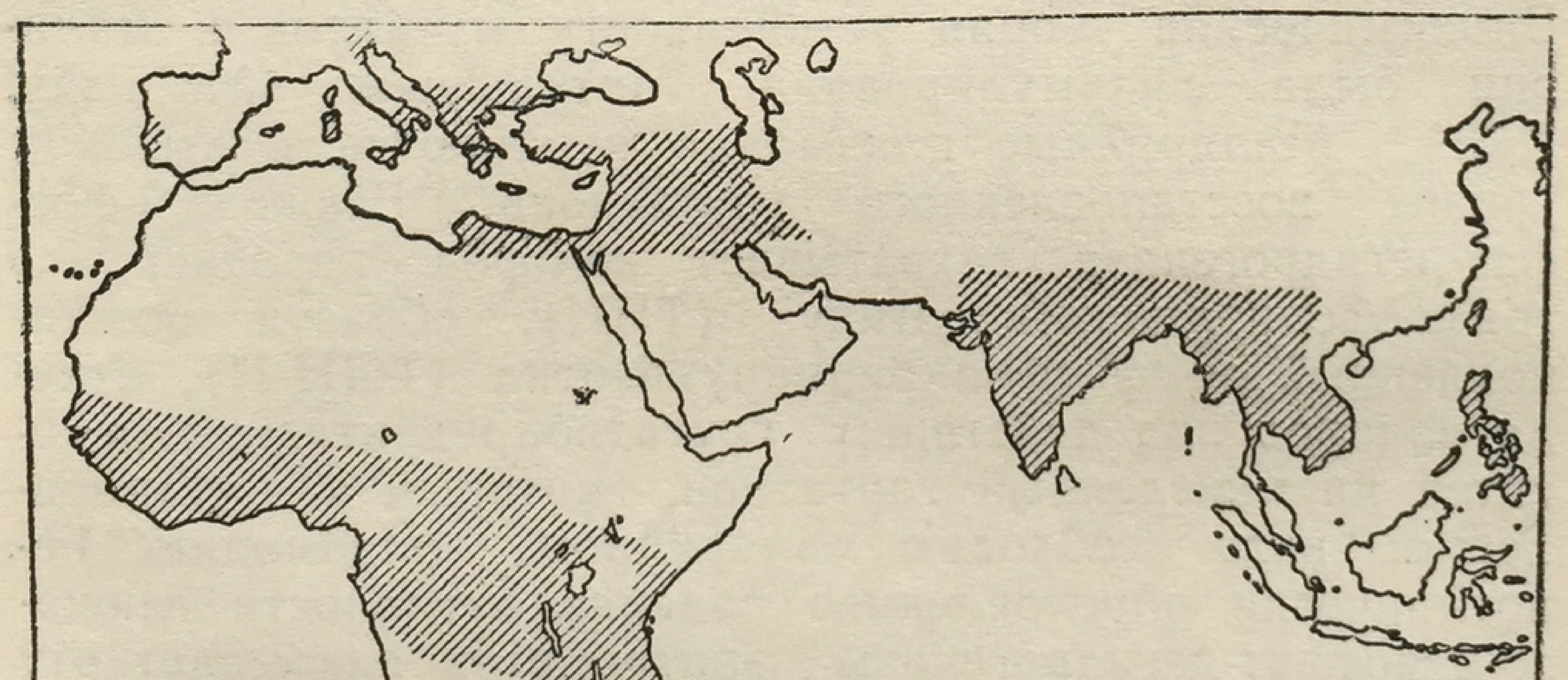


Рис. 29. Зоны, в которых более 2% населения обладает геном инактивности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.

но, в других странах Средиземноморья около трети заболеваний новорожденных тяжелой желтухой обусловлено не изоиммунизацией, а наследственным дефектом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. Таким образом, распространению этого гена противостоит не только легкость развития фавизма и других форм гемолиза, но и сильный отбор против него среди новорожденных.

Парадоксально широкое распространение вредной мутации, притом доминантной и сцепленной с полом, а поэтому подвергающейся особо интенсивному отрицательному действию отбора, объясняется строго определенной геногеографией этого дефекта. Как и все массовые наследственные аномалии гемоглобина, это изменение биохимии эритроцита встречается исключительно у народов малярийного пояса, в бассейне Средиземноморья, Африке, Индии, Юго-восточной Азии, а также и у иммигрантов из этой зоны. Поскольку к раскрытию генетики и биохимии дефекта активности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы эритроцитов выяснилось, что обладатели аномальных гемоглобинов устойчивы к малярии, естественно, что в этой же сообщаемой мутацией устойчивости к малярии стали искать и причину необычайного распространения дефекта среди народов юга. Биохимическая теория устойчивости мутантов к малярии была сформулирована Мотульским (Motulsky, 1961). Малярийные плазмодии нуждаются в высоком уровне восстановленного глутатиона. Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа захватывает водород, передает его трифосфопиридиннуклеотиду (ТПН), образуя восстановленный трифосфопиридиннуклеотид (ТПН-Н), откуда водород под действием глутатионредуктазы переносится на окисленный глутатион, который в восстановленном виде необходим малярийному плазмодию. Генотипически обусловленное падение активности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы эритроцитов разрывает эту метаболическую цепь и обрекает малярийный плазмодий в эритроците на голодание по восстановленному глутатиону.

Если этот биохимический механизм устойчивости представляет собой лишь вероятную рабочую гипотезу, то самая устойчивость мутантов к малярии подтверждается рядом данных. Так, обследование населения ряда городов и сел Сардинии показало, что распространенность дефекта идет параллельно малярийности обследуемого района и что высока частота наследственного дефекта именно среди населения малярийных районов. Наоборот, у населения горных, немалярийных районов ген пониженной активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы встречается гораздо реже. Единственным исключением оказался один город с высокой частотой дефекта среди населения, но малой малярийностью. Выяснилось, что малярийность в этом городе ликвидирована сравнительно недавно, так что отбор на устойчивость к малярии еще недавно имел большую интенсивность [Бернини и др. (Bernini et al., 1960)].

Еще более прямое подтверждение малярийной гипотезы дали исследования Гарриса и Гилле (Harris, Gilles, 1961). Они обнаружили, что среди мужчин, живущих в районе дельты Нигера, 21% имеют ген пониженной активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, причем у обладателей этого гена обнаруживается и пониженная зараженность Pl. falciparum.

Таким образом, и здесь отбор на устойчивость к вредному микробу привел к распространению мутации, несомненно вредной для макроорганизма, рассматриваемого изолированно от его микробного паразита, но полезной для макроорганизма в тех странах, где малярийный плазмодий выступает в качестве мощного фактора заболеваемости. Взаимопротивоположное действие разных факторов отбора на мутацию активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы создает состояние наследственного полиморфизма, которое характерно для большого числа наследственных биохимических и серологических особенностей человека и особенно ярко обнаруживается в явлениях наследственного полиморфизма по антигенам групп крови, белкам плазмы крови и тканевым антигенам. Действующие здесь факторы отбора столь интенсивны, а коэффициенты отбора столь велики, что они показались бы еще несколько лет назад совершенно неправдоподобными.

ЛИТЕРАТУРА

Эфроимсон В. П. Управляющие механизмы возникновения антител в свете данных генетики иммунитета и биохимии аномальных гемоглобинов человека. Проблемы кибернетики, 1961, вып. 6, 161—181.

Abnormal Haemoglobins. Oxford, 1959, 1—427.

Aksoy M. Hemoglobin E syndromes. I. Hemoglobin E. in Eti-turks. Blood, 1960, **15**, N 5, 606—609.

Aksoy M. Hemoglobin S in Eti-turks and the Allewits in Lebanon. Blood, 1961, **17**, N 5, 657—659.

Allison A. C. The sickle-cell and haemoglobin C genes in some African populations. Ann. Hum. Genet., 1956, **21**, N 1, 67—83.

Allison A. C. Genetic factors in resistance to malaria. Ann. New York Acad. sci., 1961, **91**, N **3**, 710—729.

Allison A. C., Clyde D. E. Malaria in African children with deficient erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase. Brit. med. J., 1961, 13/V, N 5236, 1346—1348.

Bannermann R. M. Thalassaemia. A survey of some aspects. N. Y.—L., 1961, 1—138.

Bernini L. et al. Indagini genetiche sulla predisposizione al favismo. III. Distribuzione delle frequenze geniche per il locus Gd in Sardegna. Interazione con la malaria e la talassemia al a livello popolazionistica. Atti Acad. Naz. Lincei. Rend. Cl. sci., fis. mat. e natur., 1960, **29**, N 1—2, 115—125.

Beutler E. Drug-induced hemolytic anemia (primaquine sensitivity). The Metabolic Basis of Inherited Disease, 1960, 1031—1067.

Burke I. et al. La drépanocytopénie simple et l'anémie drepanocytaire au Kwango (Congo belge). Acad. Roy. sci. coloniales Cl. sci. nat. méd., 1958, **7**, N 3, 1—128.

Cabannes R., Buhr J. L. L'hémoglobine K. Identification, incidences biologiques et pathologiques. Sang, 1958, **29**, N 3, 201—211.

Chatterjea J. B. Haemaglobinopathy in India. Abnormal Haemoglobins, 1959, 322—339.

Chernoff A. J. The distribution of the Thalassemia gene: a historical review. Blood, 1959, **14**, N 8, 899—912.

Choremis C. et al. Frequency of glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency in certain highly malarious areas of Greece. Lancet, 1962, 6/I, 7129, 17—18.

Deliyannis G. A., Tavlarakis N. Sickling phenomenon in northern Greece: compatibility of sickling with malaria. Brit. med. J., 1955, **2**, 299—300, 301—302.

Doxiadis S. A. et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. A new etiological factor of severe neonatal jaundice. Lancet, 1961, 11/II, 7172, 297—301.

Dreyfuss F. et al. Sickling of the red cells in oriental Jews Proc. 4 the Internat. Congress of the Internat. Society of Hematology, 1952, 417—420.

Eng L. I. L., Giok O. H. Homozygous haemoglobin E disease in Indonesia. Lancet, 1957, N 6958, 20—23.

Fairbanks V. F., Beutler E. A simple method for detection erytrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) deficiency. Blood, 1961, **18**, N 6, 483.

Foy H. Sickling and malaria. Brit. med. J., 1956, N 4961, 289—290.

Gammock D. B. et al. The abnormal polypeptide chains in a number of haemoglobin variants. Acta Genet. et stat. med., 1961, **11**, N 1, 1—16.

Gluecksohn-Waelsch S. The inheritance of hemoglobin types and other biochemical traits in mammals. J. Cell. Comparat. Physiol., 1960, **56**, Suppl. 1, 89—101.

Harris R., Gilles H. M. Glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency in the peoples of Niger Delta. Ann. Hum. Genet., 1961, **25**, N 3, 199—206.

Huisman T. H. J. et al. Investigations on different haemoglobin types in some species of animals. Abnormal Haemoglobins, 1959, 181—198.

Ingram V. M. Haemoglobin and its abnormalities. Oxford, Blackwell Sci. Publ., 1960, 1—240.

Jacob G. F., Tappen N. C. Abnormal haemoglobins in monkeys. Nature, 1957, **180**, N 4579, 241—242.

Lambotte-Legrand J, Lambotte-Legrand C. Notes complémentaires sur la drépanocytose. I. Sicklemia et malaria. Ann. Soc. belg. méd. trop., 1958, **38**, N 1, 45—53.

Lehmann H., Nwokolo C. The river Niger as a barrier in the spread eastwards ot haemoglobin C: a survey of haemoglobins in the Ibo. Nature, 1959, **183**, N 4675, 1587—1588.

Lehmann H., Singh R. B. Haemoglobin E in Malaya. Nature, 1956, **178**, N 4553, 695—696.

Livingstone F. B. The distribution of the sickle cell gene in Liberia. Am. J. Hum. Genet., 1958, **10**,N 1, 33—41.

Livingstone F. B. Anthropological implications of sickle cell gene distribution in West Africa. Am. Anthropol., 1958, **60**, N 3, 533—562.

Malamos B., Fessas Ph., Stamatoyannopoulos G. Types of thalassaemia-trait carriers as revealed by a study of their incidence in Greece. Brit. J. Haematol., 1962, **8**, N 1, 5—14.

Miller M. J., Neel J. V., Livingstone F. B. Distribution of parasites in the cells of sickle-cell trait carriers infected with Pl. falciparum. Trans. Roy. soc. trop. med. Hyg., 1956, **50**, N 3, 294—297.

Motulsky A. G. Glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency, haemolytic disease of the newborn and malaria. Lancet, 1961, N 7187, 1168—1169.

Mourant A. E. The distribution of the human blood groups. Oxford, 1954, 1—438.

Na-Nakorn S. Haemoglobinopathies in Thailand. Abnormal Haemoglobins, 1959, 357—367.

Raper A. B. Sickling in relation to morbidity from malaria and other diseases. Brit. med. J., 1956, N 4973, 965—966.

Roberts D. F., Lehmann H. Preliminary obsevations on haemoglobin gene frequencies in Lake Chadregion. Sympos. Gen. Haemat., 1959, 75—79.

Rose J. et al. Different heterogeneities of mouse hemoglobins according to strains. Nature, 1958, **182**, N 4640, 947—948.

Rose J. R., Suliman J. K. The sickle-cell trait in the Mende tribe of Sierra Leone. West Africanmed. J., 1955, 4, 1, 35—37.

Rucknagel D. L., Neel G. V. The hemoglobinopathies. Progress in medical genetics, 1961, **1**, 158—260.

Rudzinska M. A., Trager W. Intracellular phagotrophy by malaria parasites: an electron microscope study of Plasmodium lophurae. J. Protozool., 1957, **4**, N 3, 190—199.

Saha A. et al. Paper electrophoresis of avian and mammalian hemoglobin. Science, 1957, **125**, N 3245, 447—448

Shreffler D. C., Salisbury G. W. Distribution and inheritance of hemoglobin variants in American cattle. J. Dairy sci., 1959, **42**, N 7, 1147—1156.

Shukla K. N., Solanki B. B. Sickle-cell trait in Central India. Lancet, 1958, N 7016, 297—298.

Sonnet J., Michaux J. L. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, haptoglobin groups, blood groups and sickle cell trait in the Bantus of West Belgian Congo. Nature, 1960, **188**, N 4749, 504—505.

Sukumaran P. K. et al. Sickle-cell trait in some tribes of Western India. Current sci., 1959, **28**, N 9, 290—291.

Thompson G. R. Significance of haemoglobin S and C in Ghana. Brit. med. J., 1962, N 5279, 682—684.

Trager W. Folinic acid and non-dialyzable materials in the nutrition of malaria parasites. J. exp. med., 1958, **108**, N 5, 753—772.

Trager W. Studies on the extracellular cultivation of an intracellular parasite (avian malaria). II. The effect ot malate and of coenzyme A concentrates. J. exp. Med., 1952, **96**, N 3, 465—476.

Trinçao C. et al. Haemoglobin N in Portuguese Guinea. Nature, 1959, **183**, N 4655, 193—194.

Trinçao C. et al. A survey of abnormal haemoglobins in Portuguese Guinea. Nature, 1960, 185, N 4709, 326—327.

Vandepitte J., Delaisse J. Sicklémie et paludisme. Aperçu du probléme et contribution personnelle. Ann. soc. belg. méd. trop., 1957, **37**, 703—735.

Vella F. Heterogeneity of human foetal haemoglobin: incidence of foetal variants in Singapore. Nature, 1959, **184**, N 4682, 272—275.

Vella F., Cassia M. S. Thalassaemia minor in a Maltese village. Lancet, 1961, N 7203, 666—667.

Walters G. H., Lehmann H. Distribution of the S and C haemoglobin variants in two Nigerian communities. Trans. Roy. soc. trop. med. Hyg., 1959, **50**, N 3, 204—208,

Zuckerkandl E., Jones R. T., Pauling L. A comparison of animal hemoglobin by tryptic peptide pattern analysis. Proc. nat. Acad. Sci., 1960, **46**, N 10, 1349—1360.

ГЛАВА VI

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ПО ГЕНАМ ГРУПП КРОВИ, ГЕНЕТИКА ГРУПП КРОВИ И БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ

1. ГЕНЕТИКА И ГЕНОГЕОГРАФИЯ ГРУПП КРОВИ

В предшествующих разделах было показано, что для массового распространения мутации совершенно недостаточно ни ее возникновения, ни случайных дрейфов гена или генетико-автоматических, т. е. стохастических, процессов. Для того чтобы мутантный наследственный фактор после своего единичного возникновения стал достоянием десятков или сотен миллионов людей, необходимо действие отбора.

Исходя из этой дарвиновской точки зрения, для создания наследственного полиморфизма по антигенам групп крови, например *AB0*, требовалось, чтобы мутантный ген (*A* или *B*, или *0*) создавал организму какие-то преимущества перед «старым», «нормальным» геном: лишь в случае преимущественного выживания или размножения носителей мутации она смогла бы распространиться среди народов.

Следовательно, по мере того как увеличивалось число известных факторов групп крови, становилось все более очевидным существование мощных факторов отбора, некогда способствовавших распространению мутантной группы крови за счет нормальной.

После раскрытия причин гемолитической болезни новорожденных стало еще более очевидным существование мощного отбора в пользу мутанта, так как явления несовместимости нового мутантного антигена у плода и материнского организма должны были снижать частоту мутантного гена среди населения. Но поскольку новый мутантный ген тем не менее мог распространяться, он должен был давать своим носителям преимущества, перевешивающие неблагоприятный эффект несовместимости плода.

Выше мы говорили, что одним из важнейших мощных факторов отбора, действительно способным широко распространить мутантный ген, являются инфекционные болезни и что этот отбор на иммунность способен преодолеть мощный контр-отбор, вызываемый физиологически вредным действием мутации.

Следовательно, предположение, что распространение мутантных групп крови среди населения земли связано с лучшей устойчивостью к некоторым тяжелым болезням, является вполне законным. Непосредственное изучение дифференциальной устойчивости людей с различными группами крови еще только начинается, и этой области предстоит большое будущее. Исследования в этом направлении дадут важные новые сведения по эволюционной теории и теории иммунитета.

Существование отбора нельзя игнорировать, какое большое влияние не оказывали бы стохастические процессы и факторы миграции на территориальное распределение мутантных генов групп крови.

Уже в начале века изучение реакции агглютинаций, происходящих при воздействии сыворотки одного человека на эритроциты другого, привело к установлению четырех основных групп крови, входящих в так называемую систему *AB0*.

В 1900 г. Ландштейнер открыл группу крови *AB0*, в 1907 г. Янский открыл IV группу крови, в 1911 г. Дунгерн и Гиршфельд нашли факторы крови *M* и *N*.

Сыворотка лиц группы *0* содержит естественные агглютинины (α и β) к антигенам *A* и *B* и агглютинирует эритроциты людей, имеющих антигены *A*, *B* или *AB*. Агглютинин α реагирует с антигеном *A*, агглютинин β — с антигеном *A*. Эритроциты лиц нулевой группы крови не содержат антигенов *A* и *B*, поэтому они не агглютинируются сыворотками, содержащими α- или β-агглютинины. У людей группы крови *A* эритроциты содержат антиген *A*, сыворотка — агглютинин β; у людей группы *B* эритроциты обладают антигеном β, сыворотка — агглютинином α. Наконец, у лиц группы *AB* эритроциты содержат оба эти антигена, тогда как сыворотка лишена обоих агглютининов. Антигены не меняются с возрастом, наследственно детерминированы, а гены, обусловливающие их наличие или отсутствие, образуют трехчленную серию множественных аллелей — *A*, *B* и *0*[1].

A и *B* взаимно не подавляют друг друга (кодоминанты), но практически полно подавляют ген *O*. В результате гомозиготы *AA* фенотипически неотличимы от *AO*, гомозиготы *BB* — от гетерозиготов *BO* и фенотипически человечество по этим групповым свойствам крови распадается на четыре группы: I — *0* (*00*); II—*A* (т. е. *AA* и *A0*); III—*B* (т. е. *BB* и *B0*); IV—*AB*. У лица I группы (*0*) в крови содержатся естественные антитела к антигенам *A* и *B*, у лиц II группы (*A*) — к антигену *B*, у лиц III группы крови (*B*) — к антигену *A*. Поэтому переливание несовместимой крови приводит к тяжелым и даже летальным последствиям. Лишь у лиц IV группы (*AB*) отсутствуют антитела и к *A*, и к *B*. Они являются универсальными реципиентами, тогда как универсальными донорами являются лица группы крови *0*, у которых отсутствуют оба антигена.

По элементарному закону наследственности женщины *AB* образуют в равных количествах яйцеклетки *A* и яйцеклетки *B*. В табл. 25 дана картина расщепления генов *A* и *B* в семьях, где один из родителей имеет IV группу крови *AB* [Бойд (Boyd, 1950)].

Вокруг законов наследственности вообще и по вопросу реализации их у человека в особенности велось много споров. Необоснованность дискуссии очевидна из того, что в случайно выбранном квартале любого города определение групп крови системы *AB0* в сотне семей, в которых мать имеет группы крови *AB*, с судебноэкспертной достоверностью показывает правильность закона Менделя и хромосомной теории наследственности вообще и в применении к наследованию физических, биохимических и физиологических свойств у человека в частности.

Показательны потомства матерей групп крови *AB* и *0*. У матерей группы крови *AB* дети обязательно уна-

---

[1] В действительности в эту серию входит значительно большее число аллелей (см. табл. 28), но мы пока ограничимся рассмотрением основных групп.

Таблица 25

Менделевское наследование антигенов *A* и *B*.

Родители с группой *AB* / Родители	*A B*	
	Гаметы *A*	Гаметы *B*
0	607 *A*	612 *B*
A	478 *A*	517 (*AB*+*B*)
B	396 (*A*+*AB*)	383 (*B*)
AB	25 *A*	63 *AB* 36 *A*
Получено от родителей *AB* Всего . . .	1570 *A*	1611 *B*

следуют либо *A*, либо *B* и не могут иметь нулевую группу крови. Дети матери, имеющей группу крови *0*, не могут иметь группу крови *AB*, так как от отца они могут унаследовать либо *A*, либо *B*, но не *A* и *B*. Действительно, Андрезен (Andresen, 1952) обнаружил, что у 800 матерей группы крови *AB* не было ни одного ребенка *0*, а у 8000 матерей группы крови *0* не было ни одного ребенка *AB*.

По данным Винера (Wiener, 1943), в 10 628 браках с общим числом 24 343 детей было 38 человек с группой крови, теоретически не согласующейся с группами крови родителей. В некоторых случаях возможны ошибки при определении групп крови, но в большинстве случаев, вероятно, имело место внебрачное зачатие.

В настоящее время принято обозначать ген, вызывающий группу крови *0* символом I^0 ген группы крови *A* — символом I^A, ген группы крови *B* — символом I^B. Очевидно, лица IV группы крови имеют генотип I^A I^B.

Данные о частоте генов I^A I^B I^0 у разных народов приведены в табл. 26.

Каждая группа народов, как правило, имеет более или менее характерные цифры относительной частоты всех четырех групп, причем, например, частота гена *B* убывает в направлении с востока на запад, от Китая и Монголии к берегам Атлантического океана (рис. 30), полностью отсутствуя у североамериканских индейцев,

Таблица 26

Распределение групп крови среди разных народов

	Число изученных людей	Частота группы крови в %			
		0	*A*	*B*	*AB*
Англичане (Ю. Англия)	3 449	43,5	44,7	8,6	3,2
Голландцы	14 483	46,3	42,1	8,5	3,1
Русские	57 122	32,9	35,8	23,2	8,1
Венгры	1 041	29,9	45,2	17,0	7,9
Японцы	24 679	31,1	36,7	22,7	9,5
Китайцы (Кантон)	500	45,5	22,6	25,0	6,9
Индийцы	2 357	30,2	24,5	37,2	8,1
Арабы	2 917	44,0	33,0	17,7	5,3
Бушмены	336	83,0	—	17,0	—
Коренные жители Австралии	603	54,3	40,3	3,8	1,6

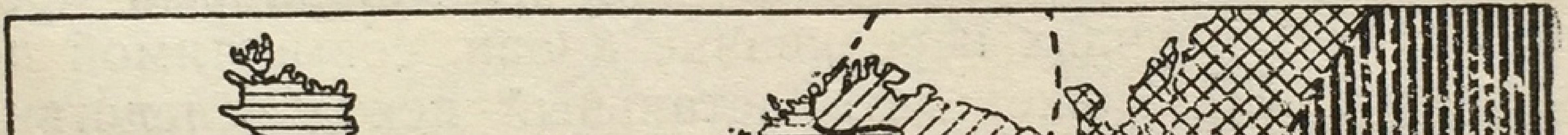


Рис. 30. Распределение частот аллеля *B* в Европе. Четкий градиент падения частоты группы крови *B* с востока на запад (по Муранту).

не смешивавшихся с белыми пришельцами. Обширные данные по распределению групп крови приведены у Муранта и др. (Mourant et al., 1958) на основании более 6 000 000 определений.

Наряду с определенными градиентами концентрации распределение частоты групп крови системы *АВ0* у разных народов характеризуется крайней неравномерностью, которую связывали, и в основном правильно, с ходом миграций и метизаций, имевших место в исторические и доисторические времена.

Однако, кроме этих общих тенденций распределения генов *0, А, В* и др. отмечена и значительная территориальная пестрота их концентрации.

Наряду с антигенами крови системы *АВ0,* по отношению к которым имеются в крови естественные антитела, у человека существуют и другие антигены, также наследующиеся монофакториально. Естественные антитела к некоторым из этих антигенов отсутствуют, но могут выработаться в результате повторных иммунизаций, вызванных беременностью или переливаниями крови. В таких случаях переливание крови, совместимой по факторам *АВ,* может дать летальный исход вследствие реакции приобретенного иммунитета к другим антигенам.

Второй по клиническому значению среди групп крови является система резус-антигенов, открытых в 1940 г. Ландштейнером и Винером. При изучении серологического родства между человеком и различными человекообразными выявилось, что сыворотка кроликов, иммунизированных эритроцитами Macacus rhesus, агглютинирует эритроциты большинства людей, но далеко не всех. Наблюдения Левина, Ландштейнера, Винера установили, что сыворотка кроликов, иммунизированных эритроцитами мартышек резус, агглютинирует эритроциты 85% европейцев, тогда как 15% оказались резус-отрицательными. Обнаружение резус-антител при реакциях несовместимости у матерей после рождения младенца, заболевшего гемолитической желтухой, завершилось открытием резус-несовместимости матери и плода как важнейшей причины гемолитической желтухи.

В браке резусотрицательной женщины с резусположительным мужчиной зарождается резусположительный ребенок. Его антиген проникает в мать и довольно часто на 2—3-й беременности у матери появляются специфические антитела. Эти антитела проникают в плод и вызывают более или менее тяжелый эритробластоз, часто летальный. Если резусотрицательной женщине переливали резусположительную кровь, то резус-антитела могут появиться уже и до первой беременности.

Эритробластозом, вызванным резус-несовместимостью, заболевало в Европе и США около 0,4% младенцев.

С выяснением механизма и генетики резус-эритробластоза стало возможным и его лечение. Основным здесь является ранняя диагностика резусположительности мужа резусотрицательной женщины, выявление резус-антител при беременности и тщательное наблюдение, позволяющее произвести кесарево сечение в случае обнаружения явлений эритробластоза у плода или, гораздо чаще, срочное заменное переливание крови резусположительному младенцу.

Такое заменное переливание крови, производимое возможно ранее и во всяком случае не позже 9 часов после рождения, выводит из организма младенца поврежденные резусположительные эртироциты и продукты их распада, способные отравить ткани младенца. Наличие резусантигена наследуется доминантно. Поэтому резусположительный отец может быть гетерозиготом; в таком случае половина его детей резусположительна (R+), половина — резусотрицательна (R—) и после детей с эритробластозом (R+) могут появляться здоровые дети (R—).

Для установления гомо- или гетерозиготности отца обычно требуется изучение его родителей. В связи с большим практическим значением явлений резус-несовместимости было выяснено, что резус-антигены очень многочисленны и обладают высокой специфичностью. Установлено, что гены, вызывающие образование различных резус-антигенов, расположены в одном и том же участке хромосомы.

По гипотезе Винтера все гены различных резус-антигенов представляют собой серию множественных аллелей одного гена *R*. По пользующейся более широким признанием теории Фишера и Рейса система резус обусловлена тремя рядом расположенными основными генами: *D*, *C*, *E*. Эти гены с их широко распространенными аллелями C^W c, e, а также более редкие мутантные гены C^x, C^w, $c^{\cdot\cdot}$, c^v, E^w, E^v, D^w образуют как антигены, непосредственно обнаруживаемые серологическими реакциями (D, C, C^w, c^x, c, E, E^w, e), так и антигены, обнаруживаемые более косвенными методами (D^u, C^u, C^v и E^u): антиген d пока еще не найден. У европейских народов наиболее распространены три типа хромосом с суммарной частотой около 94%, на следующие по частоте пять типов хромосом падает лишь 4%, а все остальные типы гораздо более редки. В серологической практике обычно употребляются сыворотки анти-C, анти-c, анти-D, анти-E и анти-e (см. сборник Blood Groups, 1959).

Обнаружение у человечества огромного числа различных мутаций, представляют ли они серию множественных аллелей одного локуса или серию множественных аллелей пяти рядом лежащих локусов, имеет очень большой интерес, так как даже наиболее редкие резус-мутации обнаруживаются у десятков или сотен тысяч людей, т. е. на таких уровнях, которые уже трудно объяснить дрейфом генов и приходится объяснять отбором.

Главное значение в развитии гемолитической болезни имеет пара аллелей d и D. Именно при комбинации мать dd и плод D возникает резусгемолитическая болезнь.

Ген резус-отрицательности редок среди японцев, у которых поэтому очень редок резус-эритробластоз. Но японский исследователь Матсунага обнаружил, что в браках женщин 0 группы с мужчинами II, III и IV группы имеется нехватка детей, наследующих гены A и B от отца, а также снижена плодовитость. Анализ данных показывает, что в таких браках примерно $^1/_5$—$^1/_6$ часть беременностей заканчивается спонтанным абортом вследствие несовместимости по $AB0$-антигенам. По данным Матсунага, эта несовместимость оказывается одной из важнейших причин спонтанного аборта. Многие явления, связанные с несовместимостью родителей по антигенам эритроцитов, происходят на столь ранних эмбриональных стадиях, что об их характере можно судить лишь по статистическим данным сопоставления плодовитости различных браков, совместимых и несовместимых.

Матсунага и Ито (Matsunaga, Itoh, 1958), изучив 1426 семей, установили достоверное снижение среднего числа детей в браках, несовместимых по *АВ0* по сравнению с совместимыми. В браках $0 \times A$ и $0 \times B$ убыль эмбрионов гетерозиготных генотипов, несовместимых с матерью, составляет около 21% (табл. 27).

Таблица 27

Влияние *АВ0*-несовместимости на плодовитость и эмбриональное развитие

	АВ0-совместимые	*АВ0*-несовместимые
Общее число обследованных семей	812	617
Бесплодные браки (в %)	8,13	11,7
Аборты на 1 беременность (в %)	10,34	15,3
Бездетные браки (в %) .	9,85	18,15
Среднее число живых детей на одну мать	2,596	2,173

Браки $0 \times A$, $0 \times B$ ведут к снижению частоты генов *А* и *В* среди населения Японии, но этот фактор отбора частично уравновешивается тем, что в браках $A \times A$ число беременностей и живых детей значительно выше, чем в браках $A \times 0$ и $AB \times 0$.

Анализируя данные по плодовитости браков, несовместимых по группам крови *АВ0*, Ченг и Мортон (Chung, Morton, 1961) пришли к выводу, что несовместимость матери и плода снижает плодовитость на 6,3±3,2% и вызывает устранение 9,4±4,6% несовместимых зигот, частью уже на более поздних, проявляющихся в виде выкидыша стадиях развития зиготы. Хотя клиническая гемолитическая болезнь новорожденных, вызванная *АВ0*-несовместимостью, имеет место почти исключительно у матерей группы *0*, на ранних стадиях развития несовместимость матери и плода проявляется почти в равной мере у матерей группы *А*, *В*, *0*.

В популяциях европейского происхождения, когда около 15% населения имеет ген резус-отрицательности, в браках резусотрицательной матери с резусположительным отцом резус-положительный младенец нередко заболевал эритробластозом на почве выработки матерью антител к резусположительным эритроцитам. Однако шансы на развитие эритробластоза резко снижаются, если плод, кроме того, несовместим еще и по антигенам системы *AB0*.

Таким образом, еще несколько лет назад считавшиеся классически «нейтральными» гены группы крови в действительности находятся под постоянным действием отбора, вся сложность которого только начинает раскрываться.

Вопрос, почему резусгемолитическая болезнь развивается лишь у небольшой части семей ($^1/_{20}$), где мать и отец несовместимы по резус-фактору, еще не решен.

Редкость несовместимости матери и плода по группе крови *AB0* в случае развития резусгемолитической болезни породила гипотезу, по которой быстрое разрушение несовместимых по *AB0* эритроцитов в кровотоке матери препятствует ее иммунизации резус-антигенами.

Финн и др. (Finn et al., 1961) установили, что резус-антитела появляются почти исключительно в тех случаях, когда в кровотоке матери обнаруживаются эритроциты плода.

На основании этих данных авторы проделали опыт введения мужчинам-добровольцам меченных C^{51} эритроцитов и нашли, что последующее введение антирезусной сыворотки блокирует резусположительные эритроциты или удаляет их из кровотока. Таким образом, намечается возможность предупреждения резус-эритробластоза путем введения резусотрицательным матерям антирезусной сыворотки.

Хотя в подавляющем большинстве случаев реакции несовместимости при переливаниях крови или при беременности обусловлены наличием у реципиента антител к антигенам групп крови *AB0* или резус, количество антигенов, способных дать явления несовместимости, непрерывно увеличивается благодаря новым исследованиям.

В ходе анализа проблемы резус-несовместимости, а отчасти и независимо от нее были разработаны основные методы исследования, выявившие наличие у человека огромного числа различных антигенов.

«Новый» фактор группы крови обычно обнаруживается иммунной реакцией антиген—антитело при переливании крови или беременности. Если оказывается, что реакция вызвана каким-то еще неизвестным «новым» антигеном, то сыворотка реактивного реципиента, содержащая новое антитело (1), используется для изучения распространенности и наследования нового антигена (X_1), с которым она реагирует. Как правило, новый антиген наследуется доминантно. Вскоре обнаруживается новое антитело (2), реагирующее с другим новым, доминантно наследующимся антигеном (X_2), причем выясняется, что у лиц, эритроциты которых содержат оба антигена (X_1 и X_2) они наследуются как аллельные. В дальнейшем обнаруживаются люди, эритроциты которых не реагируют ни с (1), ни с (2), но содержат особый антиген (X_3), наследующийся аллельно к (X_1) и (X_2), что указывает на наличие множественной аллелии.

Особое место среди генов групп крови занимает пара аллелей, определяющих свойство «секреторности». Антигены группы *AB0* находятся не только в эритроцитах, но и в большинстве других клеток организма, а у некоторых лиц они обнаруживаются в воднорастворимой форме в некоторых секретах (слюне, слезах и т. д.). Способность выделять воднорастворимые антигены группы *AB0* определяется наличием доминантного гена секреции (*Se*), тогда как неспособность секретировать наследуется рецессивно.

Для определения фенотипа индивида группы *A* его слюну смешивают с сывороткой анти-*A*, затем к смеси прибавляют эритроциты группы *A*. В случае ослабления реакции агглютинации констатируют наличие в слюне *A* антигенов, нейтрализовавших сыворотку анти-*A*. Аналогичным образом определяют секреторный фенотип индивида с группой крови *B* или *AB*. Для выяснения секреторного фенотипа лиц с группой крови *0* вместо сывороток анти-*A* или анти-*B* используется экстракт семян Ulex europeus, реагирующий с антигеном группы *0*.

Обнаруженная в 1947 г. «новая» пара антигенов *S* и s неразрывно наследственно сцеплена с генами *M* или *N*. Неразрывное наследственное сцепление с *M* или *N* характерно также для антигенов *Hu* (Hunter) и *He* (Henshaw), которые были обнаружены при помощи сыворотки иммунизированных кроликов. С помощью подобных сывороток был впервые обнаружен и антиген *P* (нормальные изоантитела к *P* слишком слабы). По-видимому, эта группа крови обусловлена тремя аллелями — P_1, P_2 и p (последний очень редок).

Группы крови Лютеран, Келл, Даффи и Кидд[1] представлены каждый двумя или тремя аллелями с соответствующими символами Lu^a и $Lu^в$, Kk, Fy^a, $Fy^в$, Jk^a, $Jk^в$, Jk^c

Соответствующие антигены находят с помощью сывороток, полученных либо после переливаний крови, неожиданно несовместимой, либо после реакций несовместимости крови матери с эритроцитами младенца. Так, частота гена, обусловливающего антиген Кидд (Jk^a) у европейцев, составляет 0,51 %, гена $Jk^в$ — 0,48%. Только в 1959 г. в результате исследования причин неожиданной посттрансфузионной реакции было обнаружено, что сыворотка женщины-реципиента реагирует положительно с обоими уже известными антигенами системы Кидд, Jk^a и $Jk^в$, отсутствующими в ее эритроцитах. Очевидно, эта женщина гомозиготна по «новому» аллелю системы Кидд и обладает «новым» антигеном, получившим соответственно символ Jk^c.

Особое место занимает система Льюиса, представленная двумя антигенами — Le^a и $Le^в$. Эти антигены находятся в плазме крови и в различных количествах фиксируются на эритроцитах.

Антигены Льюиса наследуются в неразрывном сцеплении с геном-секретором (секреции антигенов системы *AB0*).

Помимо указанных антигенов, имеющих широкое распространение, известно большое число «редких» антигенов, наследующихся в некоторых семьях и получивших название семейных, или частных. К ним относятся антигены Ливи, Грейдон (*Gr*), Джоббинс, Мильтенбергер (M^a), Беккер, Вен, Райт, Берренс (Be^a), Кавальере (*Ca*), Ромунде (*Rm*), Фервейст (*Vw*), *Chr*, Батти (By^a).

Кроме того, известен ряд так называемых общих антигенов, свойственных почти всему человечеству.

Основные данные по генетике групп крови на 1958 г. подытожены в обзоре Blood Groups (British Medical Bulletin, 1959, № 2).

Основные 59 антигенов и 11 групп крови, в том числе семейные и общие антигены, приведены в табл. 28, заимствованной из обзора Рейса и Сенгер (Race, Sanger, 1959) с небольшими дополнениями.

---

[1] Подробное описание см. Сборник Blood Groups. 1959.

Таблица 28

Антигены группы крови

Система	Антигены обнаруживаются положительной реакцией	
	со специфическим антителом	с одним антителом, отрицательной с другим
A_1A_2BO	A_1, B, H	A_2, A_3, Ax
MNSs	MN, Ss, Mi^a, V_w, Hu, He, M^g, V_r	$M_2N_2M^c$
P	P_1, p^k	Pr
Резус	D, C, c, C^w, C^x, E, e, E^w	D^u, C^u, c^v, E^u
Лютеран	Lu^a, Lu^b	
Келл	K, k, Kp^a	
Льюис	Le^a, Le^b	
Даффи	Fy^a, Fy^b	
Кидд	JK^a, Jk^b, Jk^c	
Диего	Di^a,	
Сеттер	Js^a	
Семейные	Levay, Becker, Ven, Wr^a, Be^a Rm, By, Gr, Jo, Mo, Sco, Ca, Z^a, Sw^a	
Общие	Vel, Yt^a, Y	

После появления этого обзора был открыт ряд новых антигенов групп крови. Так, Сальмон и др. (Salmon Ch. et al., 1961) обнаружили у одной пациентки, которой многократно переливалась кровь, антитела к «новому» антигену, названному ими Au, в соответствии с первыми буквами ее фамилии. Этот антиген при обследовании 544 лиц «белой расы» обнаружен более чем у 80% изученных людей.

Очень большой интерес и практическое значение имеет «новый» антиген Xg, локализованный в X-хромосоме. Антитела к этому антигену появились в крови у больного, страдавшего семейной телеангиэктазией, которому вследствие тяжелых носовых кровотечений было произведено много переливаний крови. После обнаружения реакции агглютинации оказалось, что антиген, реагирующий с сывороткой больного, имеется у 89% исследованных женщин и 62% мужчин, а посемейные исследования выявили сцепленное с полом наследование антигена. Поскольку антиген Xg широко распространен (обнаружен и у негров), антисыворотку можно использовать для выявления женщин-кондукторов (гетерозиготных передатчиц) различных сцепленных с полом болезней, для определения отцовского или материнского происхождения X-хромосом у больных с синдромами Тернера, Клайнфельтера и даже трисомии-X, для картирования частей X-хромосом при делециях и транслокациях [Манн и др. (Mann et al., 1962)].

В настоящее время едва ли можно точно обрисовать отбор, дрейф генов и миграции, вызвавшие ныне наблюдаемые различия в частоте тех генов, для которых еще неизвестны отбирающие факторы. Например, способность ощущать вкус фенилтиокарбамида обнаруживается у 51% австралоидов, у 65—75% «белых» американцев, у 76% египтян, у 91% американских негров, у 91—97% африканских негров, у 89—94% китайцев, у 90—98% индейцев. Ген секреции веществ группы *AB0* имеется почти у 100% индейцев, у 50% «белых», у 38% негров.

Частота генов группы крови довольно сильно меняется от одной нации к другой и даже в пределах одной нации, территориально. Ниже приводятся некоторые средние величины, как их дает Штерн (1960) по данным Бойда, Муранта, Винера и Векслера.

Частота гена I^B колеблется в пределах 5—20% у европейцев (но у басков в пределах 0—3%), 10—20% — у негроидов, 15—30% — у азиатов монгольской расы, равна нулю у индейцев и австралоидов. Частота гена *Ns* изменяется в пределах 30—40% у европейцев, 30—50% — у негроидов, 38% — у азиатов монгольской расы, 5—20% — у индейцев, 74% — у австралоидов.

Частота резус-фактора R^1 равна 30—50% у европейцев, 5—15% — у негроидов, 60—76% — у азиатов-монголов, 30—45% — у индейцев, 56% — у австралоидов. Ген *P* имеет частоту 40—60% у европейцев, 50—80% у негроидов, 15—20% у азиатов, 20—60% у индейцев; ген *Fy* — 40% у белых, менее 10% — у негроидов, 90% — у азиатов, 0—90% — у индейцев.

Таким образом, на основании таких стойко наследственных признаков, как группы крови или чувствительность к фенилтиокарбамиду, установить расовую принадлежность человека оказывается невозможным. Надежнее в этом отношении признаки, подвергавшиеся интенсивному отбору, и в этом отношении на первом месте стоит черная окраска кожи, игравшая бесспорную адаптивную роль в условиях интенсивнейшего солнечного освещения.

Так как ненаследственные различия едва ли можно использовать в качестве расовых признаков и наследственные различия между группами обусловлены не присутствием или отсутствием каких-либо генов, а различиями в их частоте у тех или иных групп, то Штерн определяет расу как географически или культурно более или менее изолированную часть человечества, фонд генов которой отличается от фонда генов всех других аналогичных изолятов. Разумеется, такое гибкое определение неточно уже и потому, что позволяет дробить человечество на произвольно большое число рас, но оно правильно отражает условность определения расы применительно к человечеству. Более точно определение рас — «исторически сложившиеся группы людей, объединенные общностью происхождения, выражающейся в общности наследственных признаков строения тела» (БМЭ). Имея большое значение для своевременного предупреждения и лечения последствий несовместимости матери и плода, генетика групп крови в будущем будет иметь большое значение для определения факта унаследования генов различных наследственных болезней (сцепленных с различными антигенами групп крови). Уже теперь она играет большую роль в решении проблем антропологии.

В судебной экспертизе многих зарубежных стран генетика групп крови широко используется для решения вопросов, связанных с определением отцовства. Нетрудно видеть, что у ребенка не могут быть антигены, отсутствующие у обоих родителей. Знание групп крови матери и ребенка позволяет установить, какими антигенами может обладать отец ребенка и какие антигены у него не могут быть. Часто определение групп крови матери, ребенка и предполагаемого отца позволяет установить, мог ли данный мужчина быть отцом ребенка.

По английским данным, вероятность опровержения неправильно указанного отцовства при использвании групп крови повышается следующим образом (табл. 29).

Таким образом, использование сывороток, устанавливающих эти семь групп крови у матери, ребенка и предполагаемого отца, позволяют опровергнуть неправильно предположенное отцовство примерно в 60% случаев.

Таблица 29

Вероятность выключения неверного отцовства при определении групп крови

Система	Выключение на основе только данной системы	Выключение на основе данной системы и всех предыдущих
АВ0	0,1760	0,1760
MNSs	0,2390	0,3729
Резус	0,2520	0,5309
Келл	0,0379	0,5487
Лютеран	0,0333	0,5637
Даффи	0,0487	0,5849
Кидд	0,0286	0,5968

2. ГРУППЫ КРОВИ И БОЛЕЗНИ

В последнее десятилетие стали накапливаться данные о действии естественного отбора на гены системы *АВ0* не только на эмбриональной или натальной стадии, но и в постнатальном периоде.

Выяснилось также, что некоторые заболевания значительно чаще наблюдаются у лиц одной группы крови по сравнению с другой. Все данные подобного рода требуют самого критического отношения. В ряде стран условия жизни, экономические, социальные, профессиональные и бытовые, сильно разнятся у разных этнических групп, отличающихся по группам крови. Поэтому можно легко отнести за счет разницы в группе крови те различия в заболеваемости, которые на самом деле обусловлены экономико-социальными различиями. Например, статистически относительно высокая старческая заболеваемость у лиц с одной из групп крови может объясняться тем, что данная группа крови преобладает среди социально обеспеченной прослойки, представители которой живут дольше представителей других прослоек.

В силу этих обстоятельств вопрос о роли групп крови в заболеваемости решается со строгим подбором контрольной группы. Очень важно проверить обнаруженную корреляцию между группой крови и заболеваемостью в нескольких странах. Тщательные исследования показали, что среди болеющих язвой желудка значительно больше людей с нулевой группой крови, чем среди неболеющих, а раком желудка и пернициозной анемией значительно чаще заболевают люди, имеющие группу крови *A*. Так, по обзору Робертса (Roberts, 1959) сопоставление групп крови у 7112 больных с язвой двенадцатиперстной кишки и 83 126 контрольных показало, что среди больных группу *0* имели 55,51%, а в контроле — только 47,3%. Оказалось, что вероятность развития язвы двенадцатиперстной кишки у лиц группы крови *0* в 1,4 раза выше, чем у лиц другой группы крови, Примерно столь же сильно повышена у лиц группы крови *0* вероятность развития язвы желудка.

Заболеваемость особенно тяжелой формой язвы двенадцатиперстной кишки, по данным Робертса, у людей группы *0* в 2 раза выше, чем у других.

Так, например, в одной из лондонских больниц среди больных язвой двенадцатиперстной кишки оказалось 535 человек с группой *0* и 311 с группой крови *A*, тогда как среди соответствующей группы здорового населения, используемой в качестве контрольной, оказалось 4578 с группой *0* и 4219 с группой *A*. Повышение вероятности заболевания, вычисляемое путем умножения отношения числа больных группы *0* к числу больных группы *A* на отношение числа здоровых групп *A* к числу здоровых группы *0* $\left(\frac{535}{311}\times\frac{4219}{4578}=1{,}59\right)$, дает коэффициент относительной заболеваемости людей группы *0* по сравнению с людьми группы А. Коэффициенты заболеваемости людей группы *0* язвой двенадцатиперстной кишки по отношению к другим группам крови колебались преимущественно в пределах 1,3—1,5. Примерно на 20% повышена у людей с группой крови *0* вероятность развития язвы желудка.

Грехем (Graham, 1961), наблюдая 1080 англичан с язвой двенадцатиперстной кишки и желудка, подтвердил повышенную заболеваемость у лиц группы крови *0* Робертс в своем обзоре установил (число больных 7858), что люди с группой *A* имеют на 20% больше шансов заболеть раком желудка, чем люди других групп крови. Злокачественная анемия (по данным 9 популяций, 1438 больных) также чаще развивается у больных группы А. По данным Камерона, рак слюнных желез развивается чаще у людей группы крови А.

Бекман и Эклунд (Beckman, Eklund, 1961) обнаружили повышенную частоту группы А среди больных раком желудка мужчин в Гетеборге, но не отмечали этой закономерности среди больных в Стокгольме и Мальме.

Керумян и Муллек (Kheroumian, Moullec, 1959) при наблюдении над 1457 больными раком желудка, 1008— язвой желудка и 1195 — язвой двенадцатиперстной кишки в 13 больницах Парижа обнаружили, что заболеваемость язвой двенадцатиперстной кишки у людей группы крови *0* приблизительно на 30% выше, чем у больных другой группы крови, а заболеваемость раком желудка процентов на 20 выше у лиц группы А. Язва желудка лишь немного чаще у лиц группы *0*.

Соша (Sochat, 1960) во французских больницах провел сопоставление групп крови у 2361 больного с язвой желудка, 1880 — с язвой двенадцатиперстной кишки, 2148 — с раком желудка с группами крови в четырех обширных контрольных группах. Это сопоставление показало, что язва желудка в 1,27 раза, а язва двенадцатиперстной кишки в 1,49 раза чаще развивается у людей группы *0*, чем при другой группе, а раком желудка в 1,34 раза чаще заболевали лица группы *А*.

В связи с возможной обманчивой корреляцией особенное значение имеет проведение подобных исследований в большем числе стран у разных народов.

Лесса и Рюффи (Lessa, Ruffie, 1960) в Лиссабоне, по данным исследования 1266 больных раком пищеварительных органов, 1292 — язвой желудка и 3353 контрольных лиц, установили сильно повышенную заболеваемость раком желудка у лиц группы *А* и язвой желудка — у лиц группы *0*.

Балестра, Маттиоли (Balestra, Mattioli, 1958) у больных раком желудка и раком пищевода в Северной Италии обнаружили повышение частоты заболеваемости у лиц группы *А*.

Интерес представляют также наблюдения Мангата и Гарриса (Mangat, Harries, 1961), обнаруживших, что среди африканцев, лечившихся в госпитале в Нейроби по поводу язв желудка и двенадцатиперстной кишки, группу крови *0* имели 73%, тогда как среди здорового негритянского населения эту группу имело только 50%.

Бэквальтер и др. (Buckwalter et. al., 1961), изучая связь между группами крови и раком у европейцев, банту и индийцев, живущих на территории Южно-Африканского Союза, обнаружили повышенную частоту рака желудка у людей группы крови *А*; подтвердилась повышенная частота группы крови *0* у больных язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. Некоторые данные статистически недостоверны вследствие малочисленности больных той или иной национальной группы, но достоверно повышена частота группы крови *А* среди банту, больных раком желудка и психозами, а также группы *АВ* среди банту, больных туберкулезом.

Таким образом, хотя по некоторым исследованиям связь между группой крови и раком желудка не подтвердилась (Parker G., Walsh, 1958, у австралийцев; Маждраков, Грончаров, 1960, очень мало наблюдений — 200 больных болгар), факт корреляции можно считать доказанным.

Бисли (Beasley, 1960) показал, что у людей с группой *А*, имеющих хроническую язву желудка, язва чаще переходит в рак.

Эрд и др. (Aird et al., 1960), обнаружили повышенную заболеваемость людей группы *А* раком поджелудочной железы и, по-видимому, раком пищевода.

Для распознания физиологического механизма избирательного поражения раком желудка и язвой людей с разными группами крови интерес представляют данные Ньюмана и др. (Newman et. al., 1961). По их наблюдениям, и язва желудка, и язва двенадцатиперстной кишки, которыми чаще заболевают лица с группами крови *0*, особенно часто поражают несекреторов. Однако восприимчивость к раку у лиц группы крови *А* не ограничивается желудочно-кишечным трактом.

Гованиц и Брандески (Howanietz, Brandesky, 1960) у 1000 больных с раком бронхов наряду с огромным преобладанием мужчин (847 мужчин, 53 женщины), обнаружили, что среди больных полиморфноклеточной формой этого рака заметно повышена группа крови *А* по сравнению с частотой этой группы среди здорового населения.

Данные о повышенной заболеваемости раком матки у женщин группы крови *А* получили Прейслер и др. (Preisler et al., 1958).

Большой материал по связи рака женских половых органов с группами крови собрал Хельмбольд (Helmbold, 1961), используя данные больниц ФРГ и ГДР с общим числом 13310 больных. Обнаружилось, что повышена частота заболеваемости только у женщин группы крови *А*, и эти женщины имеют на 27% большую вероятность заболеть раком шейки матки, чем женщины других групп крови.

Этуел (Atwell, 1962) отмечал повышенную частоту группы *А* у детей с нефробластомой.

Джайлс (Giles, 1960) показал, что у женщин с группой крови *А* при беременности чаще развивается тяжелая форма мегалобластический анемии.

По данным, собранным в Италии, Англии, США, Дании, ФРГ, Франции, паралитическим полиомиелитом реже заболевают лица группы крови *В*.

Қьелбе и Нильсен (Kjolbe, Nielsen) нашли, что желчнокаменная болезнь у лиц группы крови *А* развивается приблизительно на 18% чаще, чем у людей группы крови *0*.

Бронте-Стюарт (Bronte-Stewart, 1962) сообщил, что ишемия сердца среди представителей различных народов значительно чаще встречается у людей с группой крови *А* или (и) *В* по сравнению с людьми с группой крови *0*.

По Хоуэл-Эвансу и Китшину, лица, не ощущающие вкуса фенилтиокарбамида, составляли среди населения 30%, среди больных узелковым зобом — 40% (Howell-Ewans, Kitchin, 1958).

Страттерс (Struthers, 1951), произведя вскрытие 400 младенцев, установил статистически существенное повышение частоты группы крови *А* среди 148 умерших от бронхопневмонии, однако в дальнейшем эта избирательная смертность не подтвердилась. Бойд и др. (1961) обнаружили, что среди больных с язвенным колитом наблюдается весьма повышенная частота резус-группы СС.

3. ГИПОТЕЗЫ, ОБЪЯСНЯЮЩИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ

Таким образом, гены групп крови *АВ0*, резус и др. обусловливают не только дифференциальную смертность во внутриутробном периоде или сразу после рождения вследствие явлений несовместимости, они влияют на устойчивость и в ходе последующего развития. Очевидно, факторы, снижающие устойчивость к некоторым болезням, могли достичь широкого распространения лишь в том случае, если они компенсаторно обеспечивали повышенную приспособленность к каким-то другим средовым факторам. Однако смертность от рака наблюдается главным образом в пожилом возрасте, когда цикл размножения и даже заботы о потомстве почти закончены. Что касается язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, то эти относительно редкие в прошлом болезни тоже не могли существенно влиять на относительную численность групп крови в потомстве. С другой стороны, интенсивный отбор, вызываемый на антенатальной стадии и при рождении несовместимостью антигенов матери и плода, всегда был направлен против более редкого антигена. Таким образом, мутация, изменяющая антигенные свойства, наталкиваясь при своем распространении на реакцию несовместимости матери и плода, должна была устраняться отбором. Однако наследственный полиморфизм человека и любого другого вида животных по различным антигенам свидетельствует о том, что многие мутации антигенных свойств размножались под действием столь мощного отбора, что препятствия, создаваемые несовместимостью, оказывались преодоленными.

Естественно, что после открытия роли мутаций гемоглобина в устойчивости их носителей к малярии, после установления тесной связи распространения мутаций гемоглобина с районами малярийной эндемии ряд исследователей независимо друг от друга пришел к выводу о связи групп крови с устойчивостью к инфекционным болезням; ученые обратились к тем данным, которые на основании совершенно иных соображений были получены в 20—30-х годах и устанавливали дифференциальную восприимчивость людей разной группы крови к разным болезням.

Одновременно три совершенно разные, но не взаимоисключающие гипотезы, объясняющие этот наследственный полиморфизм, были выдвинуты Фогелем и др. (Vogel et al., 1960) в ФРГ, Ливингстоном (Livingston, 1960, 1961) в Англии, В. П. Эфроимсоном (1960, 1961 а, б, в) в СССР.

Фогель и др. предложили гипотезу, по которой современное распределение групп крови системы $AB0$ обусловлено тем, что возбудитель чумы, Pasteurella pestis, обладает антигеном $H(0)$, а вирус оспы — антигеном A. Поскольку люди групп крови 0 (H) или A поэтому не способны образовывать достаточное количество антител против возбудителя чумы (люди группы крови 0) или против вируса оспы (люди группы A), то в условиях эпидемий должен был идти интенсивный отбор, обусловленный повышенным вымиранием людей с группой крови 0 в районах чумных эпидемий и группы крови A в районах оспенных эпидемий.

Фогель с соавторами указывали на то, что основным очагом оспы были Азия и Африка, тогда как в Америку оспа была занесена лишь испанцами, вызвав в начале XVI века огромные эпидемии. Чума имела 5 эндемических очагов: северо-западные склоны Гималаев, Восточная Монголия, Южный Китай, Месопотамия, Внутренняя Африка с Египтом. Сопоставление территорий, поражаемых чумой, с территориями максимального распространения группы 0, показывает, что ген 0 особенно част среди таких народов, которые вовсе не поражались чумой или заражались ею редко (индейцы Америки, аборигены Австралии и Полинезии, обитатели Арктики). В Европе ген 0 преобладает у народов, живущих изолированно (ирландцы, исланцы, баски, корсиканцы, сардинцы), и для изолятов вообще характерно повышение группы 0. Наоборот, минимальна частота гена 0 в Индии, Монголии, Турции, Северной Африке (Нижний Египет), т. е. в странах, известных в качестве старых центров чумы. Ген A, наоборот, редок на территориях, в которых особенно опустошительно распространялась оспа: Индии, Аравии, тропической Африке; в Европе частота гена A снижается к Западу, что можно связать с опустошительными эпидемиями оспы в России.

Что касается гена B, то он имеет максимум распространения в Азии (Монголия, Китай, Индия, часть России), т. е. среди населения стран, где и чума, и оспа были эндемичны.

Эта гипотеза получила некоторую опору в опытах Дженкина (Jenkin, 1962). Автор, изучая антигенные взаимоотношения вирулентных и авирулентных для мыши штаммов Salmonella tuphimurium и роль опсонинов в фагоцитозе, пришел к выводу, что вирулентность связана с наличием у бактерий антигена, сходного с антигеном хозяина. Эта общность антигенов препятствует развитию специфических опсонинов у мыши и ослабляет эффективность фагоцитирования вирулентных бактерий макрофагами.

В 1962 г. исследователи группы Фогеля в ответ на критику этой гипотезы [Шпрингер и др. (Springer et al., 1962)] опубликовали предварительные данные, по которым среди 358 переболевших оспой в Пакистане и Индии у людей групп крови А+АВ имелось в среднем более чем в 2 раза больше оспин и шрамов, чем у людей групп В и 0. Обследование 103 человек с тяжелыми поствакцинальными реакциями (среди которых более 90% составляли энцефалиты) показало, что лица с группой крови А или АВ имеют в 2 с лишним раза большие шансы на развитие тяжелой реакции, чем лица с группой крови 0 или В.

Фогель и Ливингстон обратились к данным 20-х годов, когда многие исследователи, исходя из совершенно иных представлений, пытались установить корреляцию между группами крови и болезнями. Однако пересмотр этих данных показывает, что лишь немногие исследования были проведены на сколько-нибудь достаточном материале и позволяют говорить о подобной корреляции. Так, Амзель и Хальбер (Amsel, Halber, 1925), Страшинский (Straszynski, 1925) и др. путем обследования в общей сложности 3583 больных сифилисом установили, что люди разных групп крови заражаются одинаково часто, но у лиц группы крови 0 болезнь при лечении значительно легче переходит в пассивную стадию (реакции Вассермана и Закс-Георги при лечении быстрее становятся отрицательными).

Имеются также статистически недостаточно достоверные данные о большей устойчивости реакции Шика после перенесенной дифтерии у лиц группы крови 0 (Nowak, 1933), а также о более тяжелом лечении туберкулеза легких по сравнению с людьми группы А (Weinberger, 1943). Мы приводим это здесь лишь для демонстрации необходимости столь же широкого изучения дифференциальной восприимчивости людей разных групп крови к инфекционным болезням, как это осуществляется в отношении рака и язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Одним из основных защитных барьеров, препятствующих проникновению холерного вибриона, плохо переносящего кислую среду, является соляная кислота желудочного сока. Ливингстон указал на то, что обнаруженная Сиверсом (Sievers, 1959) большая частота пониженной кислотности и ахилии у людей группы крови А в условиях холерных эндемий и эпидемий могла стать важным фактором отбора в пользу людей других групп крови, в частности людей группы 0, в районах эндемий. Наконец, ссылаясь на данные Нельсона (Nelson, 1953) о том, что специфическая сорбция различных микробов (бледной спирохеты, возбудителей дизентерии, брюшного тифа, шигеллы и др.) на эритроцитах резко повышает их фагоцитирование, Ливингстон высказывает предположение, что сходство микробного и эритроцитного антигена может усиливать сорбцию и фагоцитоз.

Более общую гипотезу выдвинул В. П. Эфроимсон (см. главу 7).

4. ГЕНЕТИКА БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ

За периодом установления множественного наследственного полиморфизма по антигенам групп крови последовал период обнаружения множественного наследственного полиморфизма по белкам плазмы крови. Большую роль в этом сыграл метод электрофореза в частично гидролизованном крахмальном геле, предложенный Смитисом в 1955 г. (см. Smithies, 1957). Электрофорез в крахмальном геле разделяет белки сыворотки на основании различий в абсорбции, размерах, форме и заряде. Применение этого метода к изучению различий в составе сывороток быстро раскрыло новые явления в области наследственного полиморфизма.

1. Гаптоглобины. Один из белков плазмы, мигрирующий в зоне α_2, легко соединяется с гемоглобином; этот белок получил название гаптоглобина. Электрофоретические исследования показали, что гаптоглобин представлен разными вариантами у различных индивидов, а в дальнейшем был обнаружен поистине глобальный наследственный полиморфизм, вызванный

широким распространением двух кодоминантных генов — Hp^1 и Hp^2 (Grubb, Laurell, 1956). Гетерозиготы Hp^1/Hp^2 имеют белки, отсутствующие как у лиц генотипа Hp^1/Hp^1, так и у лиц генотипа Hp^2/Hp^2, т. е. у обоих гомозиготных типов. По-видимому, эти добавочные белки у гетерозиготов образуются в результате взаимодействия обоих белков на клеточном уровне. Среди американского белого населения частота аллеля Hp^1 — 0,43, среди западно-африканских негров — 0,72, среди американских негров — 0,59, что, очевидно, является результатом метизации [Бирн (Bearn, 1960)]. У одного из народов Индии частота гена Hp^1 равна 0,09; у индейцев Северной Америки частота колеблется около 0,50 (у апачей — 0,59, у навахо — 0,44) [Аллисон и др. (Allison et al., 1958); Саттон и др. (Sutton et al., 1959)]. Сравнительное изучение обоих основных гомозиготных типов гаптоглобинов, обусловливаемых генами Hp^1 и Hp^2, показали, что разница между ними сводится к различиям в строении только одного пептида. По данным Прокопа и его сотрудников, в этом пептиде Hp^2 имеется гистидиновый и тирозиновый остаток, отсутствующий у Hp^1 (Prokop et al., 1961).

Глобальность наследственного полиморфизма, притом у народов, очень отдаленных по происхождению, свидетельствует о том, что незначительное биохимическое различие, создаваемое мутантной формой, имело большое адаптивное значение.

2. Агаптоглобулинемия. Отсутствие гаптоглобинов, обусловливаемое геном, не входящим в группу аллелей Hp^1—Hp^2, очень редко обнаруживается у людей белой расы. Однако отсутствие гаптоглобинов (агаптоглобулинемия) является очень нередким явлением среди африканцев Центральной, Восточной и Западной Африки, т. е. в зоне малярийной эндемии, тогда как у народов Южной Африки — бушменов, зулусов и масаи, обитающих в гораздо менее малярийных районах, отсутствие гаптоглобинов очень редко. Независимо от того, окажется ли малярия фактором отбора по агаптоглобулинемии, несомненно, что отбор интенсивно действовал на эту наследственную биохимическую особенность.

3. Трансферрины. Применение метода двухмерного электрофореза в крахмальном геле раскрыло

существование генетического полиморфизма β-1-глобулинов, связывающих железо, получивших поэтому название трансферринов и имеющих молекулярный вес 90 000. Оказалось, что трансферрины многих индивидов при электрофорезе расслаиваются на две фракции, мигрирующие с разной скоростью. В порядке убывающей скорости миграции эти трансферрины получили обозначения B_0, B_1, B_2, C, D_{0-1}, D_1, D_2, D_3. Нормальным считается трансферрин C, остальные, быстрее или медленнее мигрирующие, обусловлены серией множественных аллелей. Скудные сведения, имеющиеся по распространению этих наследственных вариантов, свидетельствуют о том, что распространение вариантов не могло иметь места без мощного отбора. Как обнаружили Мартин и Джендл (Martin, Jandl, 1960), трансферрин тормозит размножение многих патогенных вирусов. В присутствии трансферрина вирусный синтез может ослабляться в 50—500 раз. По некоторым данным, различные мутантные трансферрины отличаются друг от друга лишь одной аминокислотой (Г. Е. Саттрон, 1961).

4. *Гамма-глобулины.* В 1956 г. Гребб и Лаурелл (Grubb, Laurell, 1956) обнаружили, что сыворотка больных ревмоартритом агглютинирует эритроциты, предварительно сенсибилизированные неполными резус-антителами, и эта агглютинация тормозится сывороткой многих нормальных людей. Тормозящее вещество имеется в сыворотке примерно 60% здоровых людей и наличие вещества, как и отсутствие его, наследуется. Различие определяется парой аллелей — gm^a и gm^b. Вскоре был обнаружен третий аллель — gm^x, четвертый аллель открыл Штейнберг и др. (Steinber et al., 1960); gm-подобный обнаружен пока только у суринамских негров и яванцев; пятый аллель — gm^v — более част среди негров, но имеется и у белого населения. Частота гена gm^a у европейских народов колеблется в пределах 0,33—0,37%, у эскимосов составляет 0,77%, у негров — почти 100%.

По всей вероятности, глобальное распространение разных мутантных γ-глобулиновых аллелей группы gm обусловлено адаптивной ролью тонкого биохимического изменения структуры белка.

Гораздо менее распространенные мутантные изменения сыворотки, анальбуминемия (отсутствие альбуминов), бисальбуминемия (раздвоение альбумина при электрофорезе), аномалия цирулоплазмина, вызывающая нарушения обмена меди и гепато-лентикулярную дегенерацию, и агаммоглобулинемия (две формы) рассмотрены в главе, посвященной биохимической генетике. Наличие генов этих вредных дефектов поддерживается мутационным процессом, но гетерозиготность очень редка.

ЛИТЕРАТУРА

Маждраков Г., Грончаров В. Группы крови и рак желудка. Вопросы онкологии, 1960, 6, № 11, 17—22.

Рубашкин В., Лейзерман Л. Группы крови и болезни. Украинский журнал изучения групп крови, 1929, 3, № 303—311.

Саттон Г. Е. Некоторые химические и генетические исследования трансферринов человека. Пятый Международный биохимический конгресс, 1961, 2, 289.

Соловьева Т. Г. Резус-фактор и его значение в клинической практике. Медгиз, 1963, 1—86.

Aird I. et al. AB0 blood groups and cancer of Oesophagus, cancer of pancreas and pituitary adenoma. Brit. med. J., 1960, N 5180, 1162—1165.

Allison A. C. et al. Haptoglobin types in British, Spanish Basque and Nigerian African populations. Nature, 1958, 181, N 4612, 824—825.

Amsel R., Halber W. Über das Ergebniss der Wassermannschen Reaktion innerhalb verschiedener Blutgruppen. Ztschr. Immun. Forsch., 1925, **42**, N 2, 89—91.

Atwell J. D. Distribution of the AB0 blood groups in children with embryonic tumours. Brit. med J., 1962, 13/1, N 5271, 89—90.

Balestra V., Mattioli F. Les groupes sanguins et l'ulcère gastro-duodenal. Schweiz Ztschr. allg. Path. Bakter., 1958, **21**, N 2, 331—332.

Bearn A. G. Hereditary variations in synthesis of serum proteins in health and disease. Metabolism, 1960, **9**, N 3, 208—218.

Beasley W. H. Blood of gastric ulcer—cancer. J. clin. path., 1960, **13**, № 4, 315—324.

Beckman L., Eklund A. E. AB0 blood groups and gastric carcinoma. Acta Genet. stat. Med., 1961, **11**, № 4, 363—369.

Blood Groups. Brit. med. Bull., 1959, **15**, N 2, 89—174.

Bonvini E. Rapporti tra gruppi sanguigni e leucemia acuta nell'infanzia. Minerva pediatrica, 1961, **13**, N 19—20, 757—760.

Boyd W. C. Genetics and the races of man Boston, 1950, 1—453.

Boyd W. C., Heisler M., Orowan E. Correlation between ulcerative colitis and Rh blood groups. Nature. 1961, **190**, N 4781, 1123—1124.

Bronte-Stewart B. AB0 blood groups in relation to ischaemic heart disease. Brit. med. J., 1962, 16/IV, N 5293, 1646—1650.

Buckwalter J. A., Kark A. E., Knowler L. A. A study in human genetics. Arch. internal. Med. 1961, **107**, N 4, 558—567.

Cameron J. M. Blood groups in tumors of salivary tissue. Lancet 1959, N 7014, 239—240.

Chung C. S., Morton N. E. Selection of the AB0 locus. Am. J. Hum. Genet., 1961, 13, N 1, 9—27.

Finn R. et al. Experimental studies on the prevention of the Rh haemolytic disease. Brit. med. J., 1961, 27/V, N 5238, 1486—1490.

Giles C. Blood-group distribution in megaloblastic anaemia of pregnancy. Lancet, 1960, N 7159, 1063—1065.

Graham E. W. The AB0 blood groups and peptic ulceration. A survey of 1080 cases on South Sees-side. Brit. med. J., 1961, 14/I, N 5219, 95—96.

Grubb R., Laurell A. B. Hereditary serological serum human groups. Acta path. microbiol. scand., 1956, 39, N 6, 390—398.

Helmbold W. Sammelstatistik zur Prüfung auf Korrelationen zwischen dem weiblichen Genitalkarcinom und dem AB0-und Rhesussystem. Acta Genet. Stat. Med., 1961, 11, N 1, 29—51.

Kitchin F. D., Howell-Evans W. Genetic factors in thiroid disease. Brit. Med. Bulletin, 1960, 16, N 2, 148—151.

Howanietz S., Brandesky G. Zur Frage der Gruppenverteilung beim Bronchuskarzionom. Krebsarzt, 1960, 15, N 5, 198—202.

Iseki S., Furukawa K. On blood specific decomposing enzymes derived from bacteria. Proc. Japan. Acad., 1959, 35, N 10, 620—625.

Kheroumian R., Moullec J. Les groupes sanguins AB0 dans les cancers et les ulcères de l'estomac et du duodenum. Revue d'Hématologie, 1959, 14, 2, 144—155.

Kjolbye J. E., Nielsen E. L. AB0 blood groups in cholelithiasis. Acta Genet. Stat. Med., 1959, 9, N 3, 213—220.

Leck J. M., Millar E. L. M. Incidence of malformations since the introduction of thalidomide. Brit. med. J., 1962, 7/VII, N 5296, 16—20.

Lessa A., Ruffie J. Sur la fréquence des groupes sanguins et de certaines maladies. C. R. Soc. Biol., 1960, 154, N 1, 211—212.

Livingstone F. B. Natural selection, disease, and ongoing human evolution, as illustrated by the AB0 blood groups. Hum. Biol., 1960, 32, N 1, 17—27.

Livingstone F. B. Balancing the human hemoglobin polymorphism. Hum. Biol., 1961, IX, 33, 3, 205—219.

Macmahon B., Folusiak J. C. Leukemia and AB0 blood group. Am. J. Hum. Genet., 1958, 10, 3, 287—293.

Mangat G. S., Harries J. R. AB0 groups in Africans with peptic ulcer. Brit. med. J., 1961, N 5225, 589.

Mann J. D. et al. A sex-linked blood group. Lancet, 1962, 6/I N 7129, 8—10.

Martin C. M., Jandl J. H. Inhibition of virus multiplication by transferrin. В сб.: Metal Binding in Medicine. Philadelphia, 1960, 1—400, 335.

Matsunaga E., Itoh S. Blood groups and fertility in a Japanese population, with special reference to intrauterine selection due to maternal-foetal incompatibility. Ann. Hum. Genet., 1958, 22, N 2, 111—131.

Morgan W. T. J., Watkins W. M. Some aspects of the biochemistry of human blood substances. Brit. med. Bull., 1959, 15, N 2, 109—112.

Mourant A. E. et al. AB0 blood groups. Oxford, 1958, 1—276.

Nelson R. A. The immuno-adherence phemomenon. Science, 1953, **118**, N 3077, 733—737.

Newman E. et al. Secretion of ABH antigens in peptic ulceration and gastric carcinoma. Brit. med. J., 1961, 14/I, 5219, 92—94.

Nowak H. Über Blutgruppen und die Empfänglichkeit für Diphtherie, und Scharlach. Ztschr. Rassenphysiol., 1933, **6**, N 3/4, 136—157.

Parker G., Walsh R. J. Blood groups and disease: carcinoma of various organs. Med. J. Austral., 1958, **2**, N 25, 835—837.

Preisler O. et al. Blutgruppen und Rh-Faktor beim Genitalkarzinom. Zbl. Gynäkol., 1959, **81**, N 13, 493—497.

Prokop O. et al. Neue Ergebnisse auf dem Gebiete der Haptoglobine. Deutsch. Ztschr. gerichtl. Med., 1961, **51**, N 3, 480—487.

Race R. R., Sanger R. The inheritance of blood groups. Brit. med. Bull., 1959, **15**, N 2, 99—108.

Roberts J. A. F. Some associations between blood groups and disease. Brit. med. Bull., 1959, **15**, № 2, 129—133.

Romanovska E. Zur Chemie der Blutgruppensubstanzen M und N sowie deren Beziehung zum Influenzavirus. Naturwissenschaften, 1960, **47**, .N 3, 66.

Salmon Ch et al. Un nouvel antigène de groupe sanguine érytrocytaire, présent chez 80% de sujets de la race blanche. Nouvelle Rev. franc. d'Hématologie, 1961, **1**, № 5, 649—661.

Sievers M. L. Hereditary aspects of gastric secretory function. Am. J. Med., 1959, **27**, № 2, 246—285.

Smith H. et al. Foetal erythritol: a cause of the localization of Brucella abortus in bovine contagious abortion. Nature, 1962, 6/I, **193**, № 4810, 47—49.

Smithies O. Variations in human serum· β-globulins. Nature, 1957, **180**, 4600, 1482—1483.

Socha W. Les groupes AB0 dans le cancer de l'estomac et dans les ulcères gastro-duodénaux. Bull. Assoc. franc. cancer, 1960, 51, 47, № **1**, 126—153.

Springer G. F. et al. Alleged causes of the present day world distribution of the human AB0 blood groups. Nature, 1962, **193**, N 4814, 444—446.

Steinberg A. G. et al. Gm-like factor present in negroes and rare or absent in whites: its relation to Gm^a and Gm^x. Am. J. Hum. Genet., 1960, 12, N 1, 44—51.

Struthers D. AB0 blood groups of infants and children dying in the West of Scotland (1949—1951). Brit. J. Soc. Med., 1951, 5, N 2, 223—228.

Straszynski A. Über das Ergebnis der wassermannschen Reaktion innerhalb verschiedener Blutgruppen bei behandelter Lues. Klin. Wschr., 1925, 4, N 41, 1962—1963.

Sutton H. E. et al. Frequencies of haptoglobin types in five populations. Ann. Hum. Genet., 1959, **23**, N 2, 175—183.

Vogel F. et al. Über die Populationsgenetik der AB0-Blutgruppen. 2. Genhäufigkeit und epidemische Erkrankungen. Acta Genet. Stat. Med., 1960, **10**, N 4, 267—234.

Vogel F. et al. Alleged causes of the present-day world distribution of the human AB0 blood groups. Nature, 1962, **193**, N 4814, 444—446.

Weinberger M. An investigation on blood groups in tuberculosis. Brit. J. Tubercul., 1943, **37**, N 1, 68—87.

ГЛАВА VII

ГЕНЕТИКА УСТОЙЧИВОСТИ К БОЛЕЗНЯМ И ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА

1. ОТБОР НА УСТОЙЧИВОСТЬ К БОЛЕЗНЯМ У ЧЕЛОВЕКА

Естественный отбор, направленный против наследственных дефектов, постепенно ослабевал на протяжении многих столетий под действием социальных факторов, но до трех—четырех последних поколений это ослабление отбора почти не имело места в отношении устойчивости к заразным болезням. Более того, по мере того, как человек объединялся во все более крупные сообщества, заразные болезни должны были становиться все более мощным и постоянным фактором отбора. Даже в Западной Европе одно—два столетия назад примерно половина людей умирала в младенческом, детском или юношеском возрасте преимущественно от заразных болезней. Так, до введения противооспенных прививок эта болезнь в каждом поколении уничтожала значительную часть населения. Следует вспомнить ужасающие эпидемии чумы или холеры, уносившие в отдельных странах до $^3/_4$ населения. До создания Рамоном дифтерийного анатоксина дифтерия давала чрезвычайно высокую заболеваемость и смертность.

Общеизвестно, что во время войн XIX и предшествующих веков потери в армиях от болезней постоянно превышали потери от ранений, а эпидемия гриппа, вспыхнувшая после первой мировой войны, унесла больше жизней, чем непосредственно сама война. Некоторые данные истории показывают, что народы, в прошлом не подвергавшиеся отбору на устойчивость к данной инфекционной болезни, при соприкосновении с ней гибли почти нацело.

Имеются, например, сведения о массовом вымирании необычайно устойчивых ко всяким лишениям аборигенов Огненной Земли от эпидемий кори. Болезнь проходила так тяжело и с такими последствиями, что за 2 года погибло $^3/_4$ племени ямана (Bridges, 1948). Столь же опустошительное действие произвела корь, занесенная в 1924 и 1929 гг. на малодоступную территорию племени она (Рио-Гранде). Это племя почти полностью вымерло, тогда как немногочисленные метисы, живущие в совершенно таких же условиях, как и чистокровные индейцы, легко перенесли обе эпидемии и полностью выздоровели.

Очевидно, распространение болезни невозможно без наличия возбудителя и всей эпидемиологической цепи передач. Однако там, где имеются и возбудитель, и все условия для его проникновения в организм, обнаруживается, что развитие и исход болезни в высокой степени зависят от индивидуальных особенностей организма. Мало того, оказалось, что восприимчивость к заражению и исход болезни зависят не только от общеконституциональной устойчивости, не только от предшествующих контактов с возбудителем и от предварительно приобретенного таким образом иммунитета, но и от более или менее специфических наследственных факторов.

Большая роль генотипа в устойчивости четко выяснилась в ряде опытов над животными, которые и будут здесь кратко изложены.

2. ГЕНЕТИКА УСТОЙЧИВОСТИ К ИНФЕКЦИЯМ У ЖИВОТНЫХ

Развитие многих важных механизмов устойчивости и иммунитета обусловлено тем, что прогрессирующий облигатно-паразитический микроб, все более специализируясь в ходе эволюции, попадает во все большую зависимость не только от всего макроорганизма, но и от отдельных веществ хозяина, без которых паразит оказывается неспособным к размножению. Чем более специализирован паразит, тем сильнее его зависимость от макроорганизма. В силу недостатка экспериментальных данных о человеке некоторые механизмы устойчивости необходимо рассмотреть на животных.

Наиболее интересны в этом отношении опыты Вебстера (Webster 1933, 1937, 1941).

В серии классических работ Вебстер (1936—1941 гг.) установил, что устойчивость к B. enteritidis четко наследовалась и давала элементарные цифры расщепления у гибридов линий мышей. Устойчивость или восприимчивость линий мышей к вирусу энцефалита Сен-Луи, как оказалось, зависит от темпов размножения вируса в мозговой ткани интактного животного и соответствует темпам размножения вируса в культурах, содержащих размельченную ткань.

Таким образом, наследственное различие между устойчивыми и неустойчивыми животными было низведено до клеточного уровня.

Следующим крупным успехом в расшифровке механизма устойчивости явились опыты Сэбина (Sabin, 1952). Мыши-альбиносы Принстонского университета (линия PRI) оказались вполне устойчивыми к вирусу желтой лихорадки, тогда как мыши швейцарской линии при тех же условиях заражения давали 100% гибель. Далее выяснилось, что в особях линии PRI вирус размножается в 10 000 или 100 000 раз слабее, чем в особях восприимчивой линии, причем гибриды F_1 обеих линий обладали полной устойчивостью к заражению, как и потомство гибридов F_1, скрещенных с линией PRI. В F_2 шло расщепление в отношении 3:1, а гибриды F_1× швейцарскую линию дали 50% выживания. Элементарное менделирование устойчивости было обнаружено и в других скрещиваниях.

Дальнейшие опыты показали, что наследственный фактор устойчивости, имеющийся в линии PRI, обеспечивает устойчивость также к заражению вирусами денге, западного Нила, японского энцефалита B, энцефалита Сен-Луи, весенне-летнего энцефалита, обладающих рядом общих антигенов. В то же время фактор устойчивости линии PRI не подавляет размножения вирусов восточного, западного и венецуэльского лошадиного энцефалита, полиомиелита и многих других.

Уже на основании этих данных можно было сделать предположение, что в ткани мозга устойчивой линии отсутствует какой-то компонент, необходимый для размножения вирусов, характеризующихся наличием определенной группы общих антигенов.

Исследования Сэбина (1952) выявили, что наследственная устойчивость к нейротропным вирусам обусловливается не только наличием факторов, препятствующих размножению вируса, но и факторами, обусловливающими бо́льшую или меньшую ранимость клетки вирусами. Наследственная гетерогенность популяции вида-хозяина в отношении факторов устойчивости к вирусу может быстро привести к появлению устойчивых популяций. Сэбин, в частности, объясняет отбором на устойчивость появление в некоторых, чрезвычайно эндемичных районах Африки таких групп населения, которые почти однородно устойчивы к вирусу желтой лихорадки; большие различия в устойчивости к желтой лихорадке, наблюдаемые среди южно-американских индейцев, предположительно объясняются тем, что вирус проник на эту территорию лишь после открытия Америки и не успел завершить свое отбирающее действие.

Следующим крупным шагом в изучении механизма резистентности явились исследования Банга и Варвика (Bang, Warwick, 1960) по генетике устойчивости мышей принстонской (PRI) линии к вирусу гепатита на уровне организмов и макрофагов. Скрещивание линии Принстон, имеющей 100% устойчивость к вирусу гепатита, с линией C3H (100% восприимчивой) дало устойчивое первое поколение. В F_2 имело место расщепление на устойчивых и неустойчивых в отношении, близком к 3:1, в скрещивании $F_1 \times C3H$ — расщепление, близкое к 1:1. Оказалось, что культуры макрофагов, полученные от мышей двух устойчивых линий, были резистентны к вирусу, и в этих культурах вирус не размножался, тогда как в культурах макрофагов четырех неустойчивых линий мышей размножение вируса шло почти беспрепятственно.

Большое значение подобных механизмов устойчивости показали экспериментальные исследования Гудмана и Копровского (Goodman, Koprowski, 1962). В этих опытах доминантный ген устойчивости к вирусу арбор В, имеющийся в линии PRI, был избирательно введен в генотип восприимчивых к этому вирусу мышей линии C3H/He. С этой целью линия PRI была скрещена с линией C3H/He, гибридное потомство заражено вирусом для отбора устойчивых особей; выжившие особи первого поколения скрещены с особями C3H/He, потомство снова заражено, а выжившие особи, очевидно, носительницы гена устойчивости, вновь скрещены с мышами линии C3H/He. Этот процесс повторялся 8 поколений, в результате чего были получены устойчивые особи, у которых, помимо гена устойчивости линии PRI, могло сохраниться лишь $(^{1}/_{2})^{8}={}^{1}/_{256}$ генов этой линии.

В каждом поколении неизменно происходило расщепление в отношении 1:1 на устойчивых и неустойчивых. Так, после внутримозгового заражения смесью вируса желтой лихорадки и вируса Западного Нила из 203 гибридов восьмого поколения выжило 104, тогда как при этом же заражении все мыши линии C3H/He погибали поголовно. Оказалось далее, что в культурах макрофагов устойчивых особей вирус не мог размножаться, тогда как у особей, лишенных гена устойчивости, в макрофагах шло быстрое размножение вируса. Число активных вирусных частиц, выделяемых из среды с восприимчивыми макрофагами, на 2—3 порядка превышало число частиц из среды с устойчивыми макрофагами.

Кантох и Банг (Kantoch, Bong, 1962) показали, что добавление экстрактов из макрофагов восприимчивой линии к культуре макрофагов линии устойчивой вызывало быстрый лизис макрофагов под действием вируса. Таким образом, в макрофагах устойчивой линии действительно отсутствует определяемое наличием одного гена вещество, присутствие которого необходимо для активного действия вируса.

На основании данных, сводящих разницу между восприимчивыми и невосприимчивыми линиями к моногибридно наследующемуся различию строения их макрофагов, и исходя из теории 1 ген → 1 полипептид или 1 ген → 1 фермент, можно, естественно, притти к выводу, что разница между устойчивостью и неустойчивостью определяется наличием или отсутствием какого-либо вещества, так или иначе являющегося субстратом вирусной активности. Возможная природа таких веществ раскрывается в работах Голланда, Макларена (Holland, McLaren, 1961) и их сотрудников.

Ряд успехов в раскрытии механизмов устойчивости связан с обнаружением особых вирусных рецепторов в клетках. Разумеется, появление этих «рецепторных веществ» в клетке обусловлено тем, что вирус в ходе отбора приобретает способность связываться с определенным веществом или структурой клетки-хозяина.

Установив, что восприимчивые к вирусу полиомиелита клетки приматов обладают особым рецепторным веществом, способным связывать вирус, Голланд и Макларен показали, что восприимчивость или устойчивость клеток зависят от наличия или отсутствия рецептора, локализующегося преимущественно в микросомной фракции гомогенатов клеток (причем функция рецептора зависит от цельности протеиновой части липопротеиновой мембраны).

Макларен и др. (1960) в опытах на культурах клеток обнаружили, что способность клеток разных тканей человека и обезьяны-резус активно сорбировать вирус Коксаки А9 прямо коррелировала с наличием специфического рецептора и теряла способность к сорбции с утратой этого рецептора, сохраняя при этом способность сорбировать вирус полиомиелита или другие вирусы Коксаки (В1, В3, В5), а также образовывать частицы вируса А9 после заражения уже не этим вирусом, а его РНК. Обломки клеток, восприимчивых к вирусу А9, инактивировали этот вирус.

Особенно обширные исследования по генетике устойчивости проведены Гоуэном (Gowen, 1960). В опытах более чем на 20 000 мышах 10 инбредных линий Гоуэн определял их устойчивость к внутрибрюшинному введению 200 000 клеток вирулентного штамма Salmonella typhimurum. Хотя ни одну из изучаемых линий не отбирали специально на устойчивость, процент выживания по линиям колебался в пределах 84—0,2. В неустойчивых линиях бактерии размножаются в макрофагах, что свидетельствует о большом значении клеточных и субклеточных механизмов иммунитета. Поствакцинальная устойчивость линий к заражению оказалась в общем пропорциональной устойчивости довакцинальной.

Опыты заражения мышей различных линий разными возбудителями (S. typhimurium, псевдобешенства, энцефалита Сен-Луи, пневмококками) показали, что устойчивость линии к одному возбудителю обычно не коррелировала с устойчивостью к другому возбудителю, и, следовательно, устойчивость не зависела от каких-либо общеконституциональных свойств линии, а определялась различными генами при разных заболеваниях. Обширный факториальный опыт по изучению выработки активного иммунитета при вакцинации 6 линий мышей с их последующим заражением выявил, что выживание колебалось в зависимости от линии в пределах 50—5%; следовательно, и интенсивность выработки антител в высокой степени зависит от генотипа. Существенно, что интенсивность реакции образования антител к различным микробам, по-видимому, зависит от разных генов.

Чрезвычайно важны факты, устанавливающие, что устойчивость или восприимчивость могут зависеть не от организма в целом, а от той или иной его ткани.

Бруцеллез у крупного рогатого скота поражает преимущественно половозрелых животных, тогда как телята относительно устойчивы. Особенно бурное размножение бруцелл происходит в плаценте и плоде. Поскольку бруцеллез является внутриклеточной болезнью, главную роль в его развитии, по-видимому, играет способность бактерий выживать и размножаться в макрофагах и эпителиальных клетках. [Смит и его сотрудники (Smith et al., 1962)].

Авторы нашли, что Brucella abortus у некоторых видов животных быстро размножается в плаценте, а у других видов, например у человека, интенсивно размножаться не способна. Оказалось, что Br. abortus необходимы следовые количества эритритола. Ткань, в которой in vitro не способна развиваться бруцелла, после введения эритритола становится прекрасной средой, как и невосприимчивый организм, в который инъецирован эритритол.

Характерно, что еще Мак Куло и Биль (McCullough, Beal, 1951) обнаружили, что эритритол является одним из углеводов, очень важных для роста Br. abortus на культуральной среде, тогда как эритритол в тканях животных был найден лишь в 1960 г. [Пирс и др. (Pearce et al., 1962)], а его значение в патогенности Br. abortus для видов-хозяев выяснилось в 1962 г., т. е. только через 11 лет после установления значения этого вещества как компонента среды для Br. abortus in vitro.

Возможно, что невосприимчивость крысы к дозам дифтерийного токсина, в тысячи раз превышающим дозы, летальные для другого грызуна — морской свинки, тоже обусловлена отсутствием какого-то вещества в макроорганизме. Введенный в кровоток крысы дифтерийный токсин, не реагируя с тканями, в активном состоянии выделяется с мочой. Как известно, столбнячный токсин не действует на рыб, ящериц, черепах, кайманов; он не связывается с их тканями и не нейтрализуется ими, очевидно, в силу отсутствия соответствующего рецептора.

3. НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ УСТОЙЧИВОСТИ

Таким образом, последовательное проникновение в механизмы устойчивости показывает, что она может обусловиться не особенностью организма в целом, а особенностью его определенных тканей: в одних случаях — нервной, в других — макрофагальной, в третьих — лимфоидной или плазмоцитарной, поскольку именно с этой тканью связано образование антител. Дальнейшие исследования выявляют, что механизмы защиты часто действуют не на клеточном, а на молекулярном уровне, причем под действием отбора возникают защитные вещества, высокоспецифичные в отношении микробных веществ.

Так, многие патогенные микробы вырабатывают фермент гиалуронидазу, повышающую проницаемость тканей. Но за открытием фактора распространения гиалуронидазы последовало обнаружение в плазме нормальных животных антиинвазина-1, разрушающего гиалуронидазу различных микробов, а затем был открыт у некоторых микробов, образующих гиалуронидазу, проинвазин -1, разрушающий антиинвазин-1. Позднее в плазме животных был найден антиинвазин-2, вещество, способное разрушать проинвазин-1. Природа антиинвазинов и проинвазинов недостаточно изучена, но существование этих веществ иллюстрирует связь между наследственным биохимизмом макроорганизма и микроба в процессах эволюции.

По-видимому, нейротропный эффект холерного вибриона, пневмонийного диплококка и вируса гриппа обусловлен вырабатываемыми ими различными нейраминидазами [Мадоф (Madoff et al., 1960)]. Установлено, что столбнячный токсин фиксируется N-ацетилнейраминовой кислотой ганглиозидов мозга [Хейнинген, Миллер (Heyningen, Miller, 1961)]. Найдено также, что нейраминидаза из клеток холерного вибриона и нейраминидаза вируса гриппа тормозятся N-ацетилнейраминовой кислотой [Моор, Уоллоп и др. (Mohr, 1959, Wallop et al., 1960)]. Но если патогенное действие микроба обусловлено специфической реакцией его токсина с определенным веществом макроорганизма, то перевод этого субстрата в недоступное для микроба состояние может обеспечить макроорганизму устойчивость к микробу. Если субстрат изменен в результате мутации гена, управляющего синтезом этого субстрата, то в условиях эндемий и эпидемий потомство мутанта размножится, и биохимическое изменение, обеспечивающее устойчивость, начнет завоевывать вид макроорганизма-жертвы. При этом, если изменение субстрата настолько незначительно, что молекула вследствие изменения реактивной группы утратит способность расщепляться под действием фермента микроба, возникнет блокирующая молекула, обладающая свойством ингибитора. Формулированное нами представление о происхождении веществ, специфически ингибирующих активность патогенных вирусов и микробов из нормальных веществ макроорганизмов, мутационно измененных так, что они из специфических субстратов, расщепляемых микробным ферментом, превращаются в блокаторов этих же ферментов, можно подкрепить данными о тканевых антибиотиках. Факты тормозящего вирус взаимодействия тканевых веществ с вирусом очень многочисленны, как об этом свидетельствует обзор Гинсберга (Ginsberg, 1960). В табл. 30 приводится краткая характеристика тканевых вирусных ингибиторов.

Растворимые ингибиторы вирусов гриппа, свинки и болезни Ньюкестла имеются во многих тканях и жидкостях организма. Эти ингибиторы оказались родственными рецепторному веществу восприимчивых к инфекции клеток хозяина, а также рецепторам эритроцитов, участвующих в реакции агглютинации, вызываемой этими вирусами. Таким образом, рецепторы вируса в макроорганизме и ингибиторы вируса действительно химически очень близки друг другу, как этого следовало ожидать на основе нашей гипотезы образования специфических тканевых антибиотиков.

Изложенное выше можно резюмировать следующим образом. Поскольку каждый вид животного обладает своими микробными врагами, интенсивное вымирание во время повторных эпизоотий закономерно ведет: а) к

Таблица 30

Некоторые тканевые ингибиторы вируса (по Гинсбергу, 1960)

Вирус	Химическая природа ингибигора	Ткань	Заторможенная активность вируса
Миксовирусы	Мукопротеин	Многие ткани	Гемагглютинация
»	Гликопротеин (гликозид мозга)	Мозг	Гемагглютинация
Вирус пневмонии мышей	Белок	Легкие мыши	То же
Вирус Тейлерса VII	Мукополисахарид	Желудок и кишечник мыши	»
Вирус Тейлерса ТО	То же	То же	»
Вирус дальневосточного энцефалита	Липид	Мозг	Инфекционность
Вирус полиомиелита	Липопротеин	Восприимчивые клетки приматов	То же

постоянному наследственному полиморфизму; б) к окончательной утрате видом некоторых веществ исходной формы с заменой их другими, по реактивным центрам слегка отличающимися от исходных. В свою очередь, мутационное развитие резистентности у макроорганизма вызывает мощный отбор среди микробного вида, в результате которого развиваются новые штаммы с ферментами, способными освоить измененные вещества хозяина.

Поскольку эти изменения, как правило, затрагивают лишь детали структуры молекул микроба и макроорганизма, совершенно ускользающие от химического анализа, они могут нами обнаруживаться почти исключительно в виде изменений антигенных структур и их генетического полиморфизма. Наследственный полиморфизм любого вида высших животных и человека по группам крови, гаптоглобинам, трансферринам, гемоглобинам и другим белкам сыворотки, тканевым антигенам представляет собой как бы моментальный снимок, иллюстрирующий быстроту и всеобщность наследственных биохимических сдвигов, вызывающих внутривидовую дивергенцию.

Наследственные биохимические изменения, бурно происходящие у микробов при штаммообразовании и видообразовании, также фиксируются нами по преимуществу серологически. Но эта серологическая дифференциация микробного вида является следствием и отражением необходимости быстро менять тонкую структуру своих ферментов «в погоне» за ускользающими субстратами макроорганизма.

Антигены, связанные с вирулентностью, обнаружены у салмонелл, пневмококков, гемолитических стрептококков, сибиреязвенной бациллы и других микробов. Однако связь антигенного детерминанта с патогенно активной группой фермента или токсина необязательна.

Адаптивная радиация видов жертв по свойствам их макромолекул и адаптивная радиация микробов-агрессоров по тонким структурам их ферментов в значительной мере обусловливают причудливость систематического распределения видов высших животных, объединяемых признаком восприимчивости к какому-либо определенному микробу.

Если в опытах Банга и Варвика наследовалась разница в восприимчивости макрофагов, то в опытах Шэлла (1960) устойчивость и восприимчивость мышей по отношению к вирусу оспы, наследовавшиеся по моногибридному типу, обусловливались различиями в темпах выработки антител.

Огромные наследственные различия обнаруживаются и в интенсивности образования антител. Так, в зависимости от гомогенности линий морских свинок реакции образования антител в ответ на минимальные дозы дифтерийного анатоксина разнятся в пределах соотношений 1:25 и 1:32 000. Чрезвычайно резкие индивидуальные различия в выработке антител, природа которых неизвестна, отмечены у обезьян и у человека.

В опытах на 4 линиях мышей (А/Джексон, А/Хестон, Балб, ДБА) Ипсен (Ipsen, 1959) определял сравнительную иммунизируемость линий данным антигеном. Показателем иммунизируемости принималось количество антигена, которое требуется при прививке, для того чтобы создать устойчивость к дозе столбнячного анатоксина, в 200 раз превышающей летальную. Оказалось, что наименее иммунизируемой линии требовалось примерно в 10 раз большее количество антигена, чем наиболее легко иммунизируемой. При этом независимо от интервала между первичной и вторичной иммунизацией ее эффективность коррелировала с эффективностью первичной иммунизации. Очевидно, при обследовании не четырех, а нескольких десятков линий разница в «иммунизируемости» оказалась бы не десятикратной, а гораздо большей.

Наряду с хорошо известными внешними факторами, влияющими на интенсивность образования антител, стали выясняться в работах Адамса и Собей (Adams, Sobey, 1961; Sobey, Adams, 1961) высокая наследуемость и способность образовывать антитела к специфическим антигенам.

Поскольку у стерильно выращиваемых кроликов [Торбеке, (Thorbecke, 1960)] лимфоидные элементы в стенке кишечника не развиваются, а у стерильно выращиваемых кур леггорнов [Спрингер и др. (Springer et al., 1959)] не образуются агглютинины к веществам группы крови В, но появляются вскоре после введения им клеток Escherichia coli 086, содержащих антиген группы В, очевидно, что разница между нормальными, в частности изоантителами и иммунными антителами, не имеет того принципиального значения, которое ей в прошлом приписывали. Для образования тех и других необходима как определенная наследственная конституция макроорганизма, так и специфический антигенный стимул. Чрезвычайно существенно то, что по этим данным, как, впрочем, и по наблюдениям над детьми с агаммоглобулинемией и алимфоцитозом, выключение всей лимфоидной системы организма оставляет ненарушенными все его функции за исключением защиты от микробов. При этом генотип может исключить возможность образования определенных антител (например, у людей группы АВ не образуются антитела анти-А и анти-В и т. д.). Вместе с тем наблюдения над людьми-мозаиками ясно свидетельствуют о том, что потенциальная способность выработки изоантител определяется не генотипом организма в целом, а генотипом клетки-продуцента, если, конечно, наличие антигена в клетках иного происхождения не запрещает уже на эмбриональной стадии образование антитела к антигену того же организма.

4. ГЕНЕТИКА УСТОЙЧИВОСТИ К БОЛЕЗНЯМ У ЧЕЛОВЕКА

Явления утраты устойчивости к бактериальным инфекциям, обусловленные двумя наследственными формами агаммаглобулинемии в узком смысле (наблюдение над несколькими сотнями больных) и алимфоцитозом с агаммаглобулинемией (к 1961 г. исследован 31 больной), в силу своей исключительной редкости имеют скорее познавательное, чем практическое значение. Как уже указывалось, в случае сцепленной с полом агаммаглобулинемии не образуются плазматические клетки и γ-глобулины, в случае аутосомного алимфоза вообще отсутствует лимфоидная ткань. То, что при обоих типах агаммаглобулинемии больные чрезвычайно часто заболевают лобарной и бронхиальной пневмонией, септицемией, воспалением среднего уха, менингитом, болезнями мочевых путей, но почти нормально устойчивы к вирусным заболеваниям (корью, эпидемическим паротитом, полиомиелитом, ветряной оспой, гриппом и др.) Гуд и др. (Good et al., 1960), ясно свидетельствует о преимущественно гуморальном механизме иммунитета к бактериальным заболеваниям и преимущественно клеточном механизме иммунитета к вирусным болезням.

Гораздо большее практическое значение имеют очень большие различия в иммунных реакциях, которые наблюдаются среди обычного населения. Большая роль генотипа в интенсивности этих реакций была продемонстрирована В. С. Калининым и др. в работе, осуществленной на одно- и двуяйцевых близнецах, обследуемых в 30-х годах в Медико-генетическом институте. В силу того что работа осталась неопубликованной, здесь будут приведенные ее данные по книге Л. А. Зильбера (1958, стр. 154—155). Авторы исследовали 49 пар однояйцевых и 111 пар двуяйцевых близнецов. Изучалось содержание в сыворотке нормальных агглютининов к стафилококку, тифозным и дизентерийным микробам, а также комплемента и нормальных гемолизинов к эритроцитам барана.

Учитывались внутрипарная разница в высоте титра реакций и динамика их течения. На основании полученных данных авторы пришли к заключению о превалирующей роли генотипических факторов в отношении агглютининов к палочкам дизентерии, к стафилококку и в отношении комплемента. Значение среды здесь ограничено, но в отношении бактерий брюшного тифа она имеет значение, равноценное с генотипическими факторами. Что же касается нормальных гемолизинов, то здесь среда превалирует над генотипическими факторами.

5. МЕХАНИЗМЫ УСТОЙЧИВОСТИ И ИММУНИТЕТА

Данные генетики иммунитета у человека представляют особенно большой интерес не столько в силу своего фактического содержания, сколько в силу того, что они позволяют в известной мере проникнуть в интимные процессы взаимодействия в системе микроб — макроорганизм и раскрыть очень важные механизмы иммунитета.

Не рассматривая всю систему эпидемиологических факторов и механизмы проникновения микроба в макроорганизм, мы приведем здесь данные по генетике взаимодействия макроорганизма с микробом. Необходимо заранее предупредить, что во многом придется опираться не только на факты, но и на далеко не доказанные гипотезы. Механизмы невосприимчивости, устойчивости, наследственного врожденного и приобретенного иммунитета чрезвычайно многообразны и взаимосвязаны. Раскрытие этих механизмов с позиций генетики и молекулярной биологии еще только начинается.

Ряд исследователей [Сайнендер (Cinander, 1961, а, б)] связывает моногибридное наследование различий в темпах выработки антител с неспособностью к выработке антител к тому антигену, который имеется и у макроорганизма, и у микроба. Общность антигена ослабляет выработку антител, а моногибридное наследование антигена определяет и моногибридное наследование ослабленного образования антител.

Как уже указывалось в главах 5 и 6, посвященных наследственному полиморфизму, группа исследователей (Фогель, Петтенкофер и др., 1960, 1961) выдвинула теорию, по которой сходство чумного антигена с Н-антигеном группы 0 человека, обусловливающее трудность образования людьми этой группы противочумных антител, объясняет и низкую частоту вытесняемой отбором группы крови 0 среди населения стран, некогда эндемичных по чуме (западный склон Гималаев, Восточная Монголия, Южный Китай, Месопотамия, Внутренняя Африка и Египет).

Аналогичная теория выдвинута и в отношении географического распределения группы крови А у человека. Антиген группы крови А человека сходен с антигеном оспенного вируса. В силу этого в районах оспенной эндемии должна была вытесняться группа крови А, что в известной мере подтверждается низким уровнем группы А у населения стран Востока. Однако, как подчеркивают авторы, эта теория никоим образом не доказана даже в отношении группы крови АВ0. По меньшей мере равноправна рабочая гипотеза, по которой распространение генов различных групп крови среди популяций человека обусловлено тем, что вещества групп крови используются бактериями и вирусами, обладающими специфическими ферментами, расщепляющими эти вещества (В. П. Эфроимсон, 1960).

Антигены групп крови обнаруживаются во многих клетках, в том числе и в тромбоцитах; в частности, вещества А присутствуют во многих тканях. Поэтому способность расщеплять антигенные вещества эритроцитов дает возможность микробу использовать вещества многих тканей. Микроб, обладающий ферментом, расщепляющим одно вещество группы крови (например, 0), может оказаться заторможенным в организме, обладающем другим веществом группы крови (например, А или В).

Высокую специфичность микробных ферментов к веществам групп крови показали, например, Изеки и его сотрудники (Iseki, et al; Iseki, 1959, 1960), Мекеле и др. (Mäkelä et al., 1959), а также ряд других исследователей. Изеки установил, что некоторые бактерии обладают ферментами (типа галактозидазы), которые специфически расщепляют вещество В-антигена эритроцитов, освобождая из него галактозу, но в то же время не расщепляют вещества А или 0 (Н). Очевидно, такой патогенный микроб может проявить избирательную агрессивность к людям группы крови В.

В дальнейших исследованиях Изеки обнаружил, что фермент Clostridium tertium, расщепляя вещество А группы крови и освобождая из него часть галактозы и N-ацетилгексозамина, превращает его в вещество 0 (Н). Фермент C. maebashi расщепляет вещество В, освобождая из него 8 молекул галактозы: фермент Bacillus fulminans расщепляет вещество 0 (Н) группы крови, которое превращается в гетерофильный антиген человеческих эритроцитов, сходный с антигеном Shigella dysenteriae. Очевидно, дифференциация микробов по ферментативным свойствам может определить дифференциальную агрессивность к людям разных групп крови.

Мекеле и др. показали, что вирусы гриппа, болезни Ньюкестла, эпидемического паротита специфически агглютинируют эритроциты различных видов животных и разрушают их рецепторы. Вещество резус-антигена D разрушается вирусом эпидемического паротита, а вещество М и N—вирусом гриппа [Шпрингер и Анзель (Springer, Ansell, 1958)]; после элюции прореагировавших вирусов эритроциты уже не агглютинируются специфическими сыворотками.

Наконец, Шпрингер и его сотрудники (1961) обследовали поведение 282 штаммов грамотрицательных бактерий в системах антисывороток против групповых веществ [анти-А, анти-В, анти-Н (0), к которым добавлялись эритроциты. Оказалось, что около половины изученных штаммов подавляло специфическую гемагглютинацию, 96 культур угнетали действие антител лишь какого-либо одного типа, тогда как 41 штамм обладал многосторонним ингибиторным действием, иногда уже в очень малом количестве (0,002 мг кипяченых бактерий на 1 мл реагировавшей смеси). Таким образом, взаимодействие бактериальных веществ с рецепторами эритроцитов или активной группой специфических групповых антител является очень распространенным явлением. Так, действие фермента Trichomonas foetus на вещества групп крови описал Уоткинс (Watkins, 1959). Число примеров можно увеличить во много раз.

Следовательно, мутация, изменяющая реактивный центр в молекуле вещества группы крови, может либо сделать молекулу недоступной для фермента микроба, либо превратить молекулу в «ловушку», с которой конъюгирует микробный фермент, после чего, не будучи способным расщепить ее, он оказывается связанным.

На большую зависимость размножения микроба от наличия в макроорганизме вещества, необходимого агрессору, указывают, например, данные Смита и др. (Smith et al., 1962): размножение Br. abortus в большей мере определяется наличием и количеством эритритола в ткани организма и in vitro. Даже при малых количествах этого вещества (плацента коров, овец, коз, свиней) бруцелла усиленно размножается, в особенности при инъекции эритритола, тогда как при отсутствии этого вещества (человек, крыса, кролик, морская свинка) размножение тормозится. Следовательно, наследственное наличие или отсутствие эритритола может играть важную роль в естественном иммунитете к Br. abortus.

Что касается веществ групп крови человека, то биохимические исследования Моргана с сотрудниками (Morgan, Watkins, 1959) установили, что серологически наиболее важной структурой вещества группы A является α-N-ацетилгалактозаминоил, вещества группы B — α-D-галактозил, вещества H — α-L-фукозил. Замена одного вещества другим в углеводной части мукополисахаридной молекулы по своему биохимическому уровню такова, что способна вызвать как недоступность молекулы для фермента, так и его блокаду.

Изложенная теория, как нам кажется, подтверждается данными, свидетельствующими о том, что вещества, образуемые серией аллелей, обусловливающих наследственный полиморфизм, столь близки друг к другу, что образуют как бы серию структурных аналогов. Это можно иллюстрировать как сопоставлением веществ групп крови системы A_1, A_2, A_3, A_4, B_1, B_2, H, 0, так и сопоставлением гаптоглобинов или трансферринов.

Как оказалось, молекула вещества Hp 2—2 представляет собой просто полимерную форму вещества Hp 1—1 [Герман-Бюсье и др. (Herman-Busser et al., 1962)].

Уоррен и Блумберг (Warren, Blumberg, 1960) обрабатывали трансферрины CC, BC, DC и DD очищенной сиалидазой (нейраминидазой) из холерного вибриона.

Обработка вызывала понижение электрофоретической подвижности в крахмальном геле вследствие утраты отрицательно заряженной сиалевой кислоты. Кроме того, наблюдался распад каждого из трансферринов на два компонента. Выяснилось, что один из этих компонентов является общим для генотипов CC и DD, тогда как и C, и D имеют по одному необщему компоненту. Ферментативная обработка гетерозиготов (BC и CD) вызвала распадение трансферрина каждого типа гетерозиготов на три компонента, причем трансферрины гетерозигота CD дали при этом картину, сходную с картиной обработанной сиалидазой искусственной смеси DD и CC. Полосы, обнаруживаемые в обработанной сиалидазой сыворотке CD, состоят из компонента, общего для C и D, из собственного компонента C и собственного компонента D. Аналогичные картины были обнаружены при обработке кристаллического трансферрина CC и трансферрина бабуина (Papeo).

По данным Паркера и Бирна (Parker, Bearn, 1961), трансферрин человека, обработанный нейраминидазой, дает при электрофорезе в крахмальном геле пять полос, интенсивность которых меняется в зависимости от концентрации нейраминидазы. Оказалось, что эти полосы отражают поэтапное снятие субмолекул сиалевой кислоты с молекулы трансферрина. Наиболее медленно двигающаяся полоса, наблюдаемая после обработки трансферрина C нейраминидазой, по-видимому, вообще не содержала сиалевой кислоты, тогда как три более подвижные полосы имели соответственно 1—3 остатка. Следовательно, трансферрин B_2 и обработанный нейраминидазой трансферрин C антигенно и по данным ультрацентрифугирования неотличимы от нормального трансферрина C.

Наконец, для демонстрации биохимического уровня изменений, обусловливающих наследственный полиморфизм по антигенной специфичности тканей, можно указать на работу Девиса (Davies, 1962). Исследуя антигены локуса H_2 мыши, Девис пришел к выводу, что эти антигены (определяющие перекрестную прививаемость или неприживаемость тканей мышей разных штаммов), по-видимому, не являются разными химическими веществами: «их специфичности скорее отражают разные структурные свойства молекулярного комплекса...»

Таким образом, самые различные данные указывают на то, что мутационные изменения реактивных центров молекул макроорганизма, центров, определяющих их иммунологическую и ферментативную реактивность, подхватываются отбором с такой интенсивностью, которую нельзя не ставить в связь с мощным отбирающим действием микробных паразитов.

Очевидно, что прежние взгляды о медленных темпах распространения положительных мутаций должны неизбежно уступить место представлениям о существовании скоростных, динамических процессов, вызывающих быструю смену одного аллеля другим или создающих картины адаптивного генетического полиморфизма, связанного с иммунитетом.

Глубину биохимических данных, объем сведений по геногеографии, значение иммунологических гипотез нужно противопоставить поразительной скудности сведений о роли антигенов макроорганизма (или, точнее, тонких структурных изменений его белковых молекул) в устойчивости к разным микробам. Такое противопоставление указывает на то, что именно эпидемиологические исследования в странах, где еще не ликвидированы опасные инфекции, могут раскрыть чрезвычайно важные процессы взаимодействия в системе микроб — макроорганизм.

Десятки миллионов людей от Тихого океана до Атлантики, в тропиках и субтропиках Старого Света обладают сцепленной с полом полудоминантной мутацией, обусловливающей дефект активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов. Ферментативный дефект резко снижает содержание невосстановленного глютатиона в эритроцитах, необходимого плазмодию малярии.

Среди зараженных малярией мальчиков, обладающих ферментативным дефектом, частота больных с высоким уровнем паразитемии, оказалась вдвое меньшей (5,7%), чем среди мальчиков-маляриков, обладающих нормальным геном (12,9%). Носители вредной мутации устойчивы к малярии, и защитное действие от мутации в малярийных районах настолько перевесило ее вредность, что мутация очень широко распространилась среди южных народов. Если бы мутация была менее вредной и человечество жило только в малярийном поясе, то эта мутация еще в доисторические времена завоевала бы все человечество и мы не подозревали бы, что человек способен болеть тяжелой малярией.

В настоящее время на основании имеющихся фактов приходится считать, что все эти данные о действии микробных ферментов на вещества групп крови вовсе не исключают возможную роль сходства антигена патогенного микроба с антигеном эритроцита в вытеснении той или иной группы крови у населения района эндемии.

Но имеется ряд примеров, показывающих, что наследственная особенность эритроцитов может чрезвычайно широко распространяться независимо от того, освобождает ли она макроорганизм от антигенного сходства с микробом или не освобождает.

6. ГЕНЕТИКА И МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ МОЛЕКУЛЫ С АНТИТЕЛОПОДОБНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Огромное значение для понимания механизма образования антител имеют данные по генетике и биохимии аномальных гемоглобинов.

Продукция специфического антитела чрезвычайно усиливается в результате повторного введения антигена. Этот факт и поразительная специфичность реакции антитела с соответствующим антигеном положительно вызывали мысль, что антитело вырабатывается в строгом соответствии со структурой антигена и что антиген становится так или иначе той матрицей, на которой непосредственно или опосредствованно (через РНК) формируется комплементарная к антигену молекула антитела.

Это объяснение процесса образования антител, господствовавшее до недавнего времени, однако не столько решает загадку, сколько переносит ее в наименее доступную анализу область, и, главное, это объяснение предполагает, что любая молекула инородного белка способна стать решающим и чрезвычайно точным, специфическим реорганизатором тончайших синтезов белковых молекул, происходящих в клетке, синтезов, несомненно очень строго детерминируемых кодом ДНК клетки. Наряду с данной, господствующей, теорией в последние годы получила широкое распространение выдвинутая еще Эрлихом, а в дальнейшем развивавшаяся Джерном, Ледербергом и особенно Бернетом теория, по которой выработка молекул антитела осуществляется в организме до всякого введения антигена, тогда как введение антигена лишь усиливает эту выработку, стимулируя размножение тех клеток организма, которые вырабатывают молекулы соответствующего антитела. Слабой стороной этой теории является то, что остается необъясненной способность клеток организма продуцировать вещества, специфичные к различным чуждым белкам.

Новейшие данные общей и медицинской генетики позволяют, однако, дать совершенно новое, эволюционно-генетическое объяснение механизму образования антител (В. П. Эфроимсон, 1960, 1961а, 1961б).

Анализ явлений наследования иммунитета растений по отношению к облигатным ржавчинным грибам, явлений наследования агрессивности у этих грибов по отношению к растениям и изучение генетики агрессивности фагов по отношению к бактериям приводят к следующим выводам.

1. В ходе мутирования и отбора ферменты паразита приобретают каждый чрезвычайно высокую специфичность к необходимому для паразита веществу хозяина.

2. В силу высокой специфичности реакции фермент паразита — субстрат хозяина изменение структуры субстрата в результате изменения управляющего гена хозяина создает растению иммунитет к паразиту.

3. Наследственный иммунитет растения может быть преодолен в результате мутирования и отбора генов ферментативных систем паразита.

4. Эти явления обусловливают многие случаи чрезвычайно элементарного, моногибридного наследования устойчивости у растений, сотни примеров моногибридного наследования агрессивности у облигатного паразита.

Описанные в пп. 1—4 явления лежат в основе широкой практики выведения сортов у важнейших культурных растений и в эволюировании штаммов важнейших видов паразитических грибов. Однако сходная, чрезвычайно простая форма наследственного иммунитета обнаружена и у человека по отношению к малярийному плазмодию.

Как мы уже говорили выше (см. главу 3), в малярийной зоне чрезвычайно широко распространились различные доминантные мутации, изменяющие строение части молекул гемоглобина эритроцита человека. Прямыми наблюдениями установлено, что некоторые из этих мутаций дают их носителям повышенную устойчивость к малярии и в связи с этим более высокую выживаемость в малярийной зоне по сравнению с обладателями нормального гемоглобина. К настоящему времени число уже известных различных мутаций гемоглобина, создающих наследственный иммунитет к малярийному плазмодию, близится к десяти.

Широкое распространение различных мутаций, изменяющих строение гемоглобина, среди самых различных народов, живущих в малярийном поясе, объясняется тем, что любая мутация, сообщающая иммунитет к малярии, обеспечивает носителю значительно большие шансы выжить и оставить потомство, чем ген нормального строения гемоглобина.

Действительно, по данным Томпсона (1962), средняя плотность паразитов в тысячах на 1 мм^3 составляла у людей с нормальным гемоглобином 8,05, у носителей гемоглобина S — 1,66, у носителей гемоглобина C — 3,68.

Как показали биохимические исследования малярийного плазмодия, этот паразит живет за счет внутрицитоплазматического переваривания гемоглобиновой стромы, причем ферменты плазмодия отличаются высокой избирательностью, а сам паразит — высокой видовой специфичностью.

Таким образом, хотя повышенная устойчивость к малярии продемонстрирована лишь для грех гемоглобинов (S, E, C), нет оснований сомневаться в том, что широкое распространение остальных мутаций гемоглобина обусловлено именно устойчивостью этих гемоглобинов по отношению к специализированному ферменту.

Данные о характере биохимических изменений мутантных гемоглобинов позволяют значительно глубже проникнуть в существо тех реакций между ферментом паразита и субстратом хозяина, которые определяют агрессивность плазмодия и иммунитет макроорганизма. Оказалось, что все аномальные гемоглобины, создающие их обладателям иммунитет к малярийному плазмодию, лишь незначительно отличаются от нормального гемоглобина. Разница у гемоглобинов, достаточно исследованных в этом отношении, сводится к замене одной из трехсот аминокислот глобиновой цепи пептидов другой аминокислотой.

Таким образом мутации, сообщающие макроорганизму иммунитет к специализированному паразиту, оставляют неизменной почти всю структуру субстрата, на который действует паразитический фермент. Измененным, да и то относительно мало, оказывается в большинстве изученных случаев лишь один из пептидов, тогда как остальные пептиды остаются неизмененными.

В силу сохранения структурного сходства между нормальным субстратом и мутантным субстратом имеются все основания полагать, что первый этап взаимодействия фермента паразита с его субстратом, а именно избирательная конъюгация структур фермента с гемоглобиновой молекулой, проходит нормально. Однако расщепление глобиновой молекулы или какой-то активной части ее не происходит; очевидно, в таком случае фермент паразита оказывается блокированным. Блокированный фермент, вероятно, не способен реагировать с находящимися в этом же эритроците нормальными молекулами гемоглобина, образовавшимися под управлением нормального гена, по которому гетерозиготен носитель мутантного гемоглобина. Иными словами, чрезвычайно полное сходство молекулы мутантного гемоглобина с молекулой нормального гемоглобина обеспечивает мутантной молекуле то самое конкурентное взаимодействие с ферментным белком плазмодия, которое играет столь большую роль в бактериостатическом действии сульфаниламидных препаратов, в цитостатическом действии различных аналогов нуклеотидов на клетки, в частности опухолевые, в блокирующем действии антиметаболитов и т. д.

Простой подсчет окончательно доказывает, что в эритроците решающую роль играет именно конкурентное блокирующее реагирование нерасщепляющейся молекулы аномального гемоглобина с ферментом, а не недоступность этой молекулы. В эритроците Ss содержится около 35—40% аномального гемоглобина S. Поскольку изменена лишь α-цепь, это значит, что в эритроците аномально менее 20% цепей гемоглобина; поскольку изменен лишь один из 28 пептидов молекул гемоглобина S, составляющих всего 35—40% гемоглобиновых молекул, очевидно, что заменено менее 1,5% пептидов. Если же подсчет вести исходя из замены одной аминокислоты из трехсот, то эритроциты генотипа Ss отличаются от нормального эритроцита менее чем на 0,15% аминокислотного состава гемоглобина.

Поскольку гипохромная анемия с гораздо более резким количественным снижением содержания нормальных цепей глобина, пептидов и аминокислот не дает иммунитета к малярийному плазмодию, приходится объяснять иммунитет именно блокадным действием молекулы-аналога. Вместе с тем по специфичности своей блокирующей реакции с ферментом плазмодия мутантный гемоглобин обладает антителоподобными свойствами, и его блокадное действие характеризуется мощным защитным эффектом. Аналогия становится более полной, если привлечь данные Вестфаля (Westphal, 1959) о взаимодействии фермента с антителом против него. Оказалось, что иммунизация ферментом вызывает образование настоящего антифермента, обратимо инактивирующего фермент. Каталитически активный участок фермента целиком или частично идентичен его детерминантной группе, почему и наступает инактивация фермента. Так, после инъекции уреазы образуется антитело-антиуреаза, нейтрализующая in vivo уреазу, способную вызвать аммиачное отравление. Что особо существенно, Вестфаль описывает явления конкуренции между субстратом и антиферментом. Таким образом, налицо то самое явление, которое, по нашим представлениям, обусловливает блокадное действие даже небольшого количества аномального гемоглобина эритроцита на фермент плазмодия при наличии в эритроците большого количества нормального гемоглобина.

Описанный нами механизм иммунитета, связанный с конкурентным взаимодействием мутантной гемоглобиновой молекулы с той молекулой паразита, которая в ходе эволюции паразита специфически адаптировалась к расщеплению нормального гемоглобина, может иметь огромное значение.

В самом деле, кратко сформулированные нами положения о механизме иммунитета у растений по отношению к грибковым паразитам показывают, какую большую роль играет специфическое адаптирование паразитов через посредство их ферментов к различным необходимым субстратам внутренней среды организма-хозяина. Наследственное изменение одного из этих необходимых или незаменимых субстратов дает хозяину иммунитет к паразиту; такое наследственное изменение будет подхвачено отбором и широко распространено у вида-хозяина. Мутация обеспечивает иммунитет, пока не появится и не распространится среди паразитического вида мутация, обеспечивающая паразиту возможность жить на мутантном субстрате хозяина.

Появление антибактериального фактора в организме или в системе in vitro, вызывая отбор среди микробных популяций, естественно приводит к появлению устойчивых штаммов. Моделью тех изменений, которые происходят при этом в бактериальной популяции, являются процессы, происходящие при воздействии пенициллина, вещества, препятствующего синтезу одного из компонентов клеточной стенки бактерии [Мерри и др. (Murray et al., 1959)]. Как показали исследования Инглиша и др. (English et al., 1960), резистентность к пенициллину у бактерий возникает по меньшей мере трояким путем: 1) в одной группе бактерий образуется пенициллаза, фермент, превращающий пенициллин в гораздо менее активную пенциллоевую кислоту; 2) в другой группе бактерий образуется пенициллинацилаза, превращающая пенициллин в относительно малоактивную 6-аминопенициллановую кислоту; 3) механизм возникновения устойчивости в третьей группе бактерий еще не известен.

Исследования иммунологических взаимоотношений между пенициллином, пенициллазой и антипенициллазой, проведенные Каваками и др. (Kawakami et al., 1960), показали, что инъекция пенициллазы кроликам вызывает образование антипенициллазной сыворотки, весьма тормозящей ферментативные свойства пенициллазы, как предполагается, путем блокировки ее активной группы, поскольку пенициллин тормозил иммунологические реакции между антипенициллазой и пенициллазой in vivo и in vitro.

Аналогичным образом действие изониазида на микобактерии приводит к появлению штаммов, продуцирующих фермент, инактивирующий изониазид in vivo и in vitro, тогда как штаммы первоначально невосприимчивые к изониазиду, не приобретали способность к продуцированию антиниазида, вероятно, в силу отсутствия отбора.

Брэмфит с сотрудниками (Brumfitt et al., 1958) установил, что устойчивость штаммов Microsoccus lysodeikticus к лизоциму возрастает параллельно О-ацетилированию микробного субстрата, на который действует фермент.

Брэмфит и Глинн (Brumfitt, Glynn, 1961) в опытах in vitro нашли, что устойчивые и неустойчивые к лизоциму штаммы M. lysodeikticus в равной мере фагоцитировались макрофагами и полиморфноядерными лейкоцитами. Однако исследования дальнейшей судьбы бактерий посредством подсчета числа живых бактерий в клетках показали, что клетки чувствительных к лизоциму штаммов быстро лизировались, тогда как бактерии нечувствительных штаммов оставались жизнеспособными. Лизис соответствующих штаммов происходил не только внутриклеточно, но и под действием бесклеточных экстрактов фагоцитов, по-видимому, под действием лизоцима, содержащегося в полиморфноядерных клетках и макрофагах.

Как показали исследования Вестфаля, Людерица, Штауб, Кауфмана (Westphal, Lüderitz, 1961), в состав специфических полисахаридов Enterobacteriaceae входят гексозамины, гептозы, гексозы, пентозы, 6-дезоксигексозы и 3,6-дидезоксигексозы. Эти последние часто играют особенно важную роль в качестве детерминантных концевых групп. Анализ О-антигенов салмонелл выявил чрезвычайно тесную связь между серотипами и хемотипами. О — антигены (липополисахариды) по составу сахаров разделяются на 16 хемотипов (I—XVI).

Тип I, наиболее простой, характеризуется наличием четырех сахаров: глюкозамина, гептозы, галактозы и глюкозы, тогда как хемотипы II—XVI характеризуются наличием других сахаров, причем у хемотипов XIV, XV, XVI имеется семь разных сахаров; О — антигены их наиболее липофильны и характерны для штаммов, чаще всего выделяемых у больных. Мутирование в направлении от гладкого типа к шероховатому сопровождается утратой О-антигенной специфичности и синтезом полисахаридов клеточной стенки, имеющих хемотип I, независимо от хемотипа исходного S-штамма. Предполагается, что все S-формы салмонелл содержат общий полисахарид хемотипа I (с признаком R), к которому добавляются боковые цепи, определяющие остальные хемотипы. R-антигены многих R-штаммов дают перекрестные реакции, что свидетельствует об общности основного вещества многих штаммов. Биосинтез О-специфических олигосахаридных цепей О-антигенов регулируется генетически.

Эти исследования Вестфаля свидетельствуют, что под действием отбора процесс дифференциации происходил путем мутационной надстройки той или иной молекулы сахара на основной хемотип, что и могло выводить бактерию из взаимодействия с антителами против старых штаммов.

Рассматривая дифференциацию микробного вида на серотипы как процесс адаптации к хозяину, можно в подтверждение этого привести данные Эрландсона с сотрудниками (Erlandson et al., 1961) относительно штаммов кишечной палочки, выделенных при тяжелых инфекциях человека, не связанных с кишечником. Девять из этих 10 штаммов были чрезвычайно вирулентными для мышей. Все 10 штаммов в антигенном отношении отличались от обычных энтеропатогенных штаммов, но оказались обладателями общих антигенов, давая перекрестные реакции.

Так как речь идет не об одном, а о 10 штаммах разного происхождения, выделяющихся как своей патогенностью, так и общими антигенными отличиями от обычных штаммов кишечной палочки, трудно предположить отсутствие связи между патогенностью и особенностями антигенного строения в этой группе.

Мак-Карти (McCarty, 1961) установил, что продукты ферментативного расщепления полисахаридов стрептококка группы А подавляют серологическую реакцию инактных углеводов с гомологическими иммунными сыворотками. Это говорит об относительной простоте химического строения детерминантных групп полисахаридов. Углевод типичных штаммов стрептококков группы А имеет боковые цепи, состоящие из субмолекул рамнозы, которые заканчиваются группой N-ацетилглюкозамина. Кроме того, этот углевод имеет некоторое количество боковых цепей из l-рамнозы, за счет которых и идут перекрестные реакции гомологической антисыворотки с гетерологическими штаммами. Отщепление N-ацетилглюкозаминных групп освобождает добавочные рамнозные радикалы, что усиливает перекрестные реакции с полисахаридом мутантного штамма.

Таким образом, рассматривая адаптивные изменения микробов при столкновении с антимикробными веществами in vivo и in vitro, можно сделать выводы, что и у патогенных бактерий отбор подхватывает мутационные изменения относительно незначительного характера, но именно такие изменения молекулы, которые выводят ее из-под взаимодействия с антибиотиком или антителом.

Противоречия между хозяином и паразитом вызывают постоянное движение этой системы, которое в плане эволюции животных и человека должно выражаться в смене белковых субстратов у макроорганизма.

Поскольку интенсивность отбора на устойчивость к паразиту очень велика, как это было показано на примере быстрого распространения аномальных гемоглобинов среди народов малярийного пояса, эволюционная смена белковых субстратов под действием отбора должна находить свое выражение в высокой гетерозиготности популяций по различным белкам. Так как гетерозиготность популяций по генам разных белков можно уловить лишь серологическими методами, то механизмы наследственного иммунитета, описанные нами выше, должны вести к высокому внутривидовому полиморфизму по разным антигенам. Имеющиеся фактические данные как нельзя лучше подтверждают следствия из развиваемой здесь теории мутационного иммунитета. К настоящему времени накоплен огромный материал о быстром эволюировании глобиновой цепи пептидов молекулы гемоглобина, причем имеются обширные данные о мощном размахе наследственного внутривидового полиморфизма этого белка у обезьян, мышей, крупного рогатого скота и т. д. Гемоглобин эритроцитов является важным, но не единственным субстратом активности паразитов — множество специализированных паразитов приспособлено к другим клеткам и белкам.

Представление об избирательном использовании отдельных типов белков при питании бактерий прекрасно подтверждается исследованиями Ли и Шетлара (Li, Shetlar, 1961). При инкубации сыворотки с быстро растущим штаммом Diplococcus pneumoniae наблюдалось быстрое исчезновение глюкопротеинов сыворотки, входящих во фракцию α_1-глобулина. Очевидно, что диплококк избирательно использовал именно данный белок. Мутация в реактивном центре этой молекулы могла бы превратить ее в «ловушку» для фермента Diplococcus pneumoniae.

И действительно, генетический полиморфизм имеет место не только по гемоглобинам, гаптоглобинам, трансферринам и многим другим белкам организма. Многогранный полиморфизм человечества по различным генам мукополисахаридных структур показан в табл. 28.

Не менее широк наследственный полиморфизм по белкам у крупного рогатого скота, кур и других животных, изученных в этом отношении. Все эти системы полиморфизма, свидетельствующие о том, что отбор мощно распространял мутацию, вызывавшую изменение структуры одного из белков, согласуются с изложенной теорией, по которой измененный белок выступает в роли конкурентного блокатора паразитарного фермента, «освоившего» филогенетически старый белок. Становится понятным высокое и очень специфическое антимикробное действие различных тканевых антибиотиков высших животных, в том числе и лизоцима.

Однако наиболее существенно то, что этот анализ раскрывает механизм возникновения в макроорганизме таких белковых молекул, которые чрезвычайно специфичны к белку-ферменту микроба, реагируют с ним и обезвреживают его так, как это делает антитело с соответствующим антигеном.

На этом аналогия между мутантным антителоподобным белком типа мутантного гемоглобина и настоящим антителом, казалось бы, заканчивается: 1) продуцирование мутантного гемоглобина остается почти неизменным при встрече эритроцита с плазмодием, в то время как продукция антител усиливается после проникновения антигена в сотни и тысячи раз; 2) образование и наличие специфически блокирующих белков обусловлены длительной эволюцией, длительной гибелью организмов под действием паразита, освоившего «нормальный» белок, тогда как высокоспецифические антитела, пусть с большим трудом, но вырабатываются организмом человека даже по отношению к таким антигенам, с которыми он никогда в эволюционном прошлом не сталкивался.

Если в результате мутирования и отбора у патогенных микробов в ходе их эволюции действительно появлялись ферменты, специфически реагировавшие не только с глобинами эритроцита, но и с белками (в частности, с γ-глобулинами) плазмы крови, то это неминуемо влекло за собой отбор среди вида макроорганизма таких мутаций, которые превращали γ-глобулин в блокатор специфического микробного фермента. Отбор в этом направлении должен был вести к тому, что в генотип вида включались, быть может проходя стадию балансированного полиморфизма, многочисленные гены измененных γ-глобулинов, обусловливающие продукцию огромного разнообразия γ-глобулиновых молекул, комплементарных к различным антигенным детерминантам.

Если блокадное действие на антиген таких гипотетических γ-глобулинов становится вполне понятным, то вопрос, о том, каким образом введение в организм усиливает в десятки тысяч раз образование именно того γ-глобулина, который специфичен к введенному антигену, остается нерешенным.

Необходимо, следовательно, рассмотреть два процесса:

1) процесс усиления продукции антител при введении антигена;

2) образование антител к таким веществам, с которыми ни самый организм, ни его предки не могли сталкиваться. Во всяком случае необходимо выяснить, не опровергает ли существование этих двух процессов те представления о возникновении специфических блокирующих веществ, которые были нами изложены выше.

Как известно, выработка антител, белков, входящих в состав γ-глобулиновой фракции крови, происходит в лимфоидной ткани. Поскольку микробный паразит должен «осваивать» белки плазмы, его ферменты в ходе отбора должны адаптироваться к этим белкам. Очевидно, такое мутационное изменение освоенного γ-глобулина, которое может дать блокирующий эффект, будет подхвачено отбором и закреплено в генотипе. Этот вывод вполне соответствует тем загадочным биохимическим свойствам γ-глобулинов и специфических антител, которые ставили в тупик исследователей, подходивших к ним всецело с позиций иммунохимии и биохимии. Как резюмирует эти свойства Портер (Porter, 1960), γ-глобулин иммунного животного (например, кролика) характеризуется широким спектром электрофоретической подвижности, наличием смеси разных молекул с молекулярным весом около 170 000, но неодинаковых по весу, по темпам эмоции с хроматографической колонки, с изменчивым составом антител в зависимости от иммунологической истории животного. Гамма-глобулин является смесью антител против разных антигенов, причем даже антитела к одному антигену могут быть разными, в частности обладать или не обладать преципитирующими свойствами, различаться по авидности, по комбинационным соотношениям (отношению веса антитела к весу связанного с ним антигена), по антигенным свойствам, по темпам распада.

Портер подчеркивает, что между всеми этими свойствами нет никакой корреляции и они варьируют независимо друг от друга, и вместе с тем вся эта изменчивость «укладывается в узкие рамки, так как весь γ-глобулин кролика, по-видимому, состоит из одной полипептидной цепи с очень схожим аминокислотным содержанием, имеющим притом одинаковую последовательность аминокислот, во всяком случае в части этой цепи»[1].

Таким образом, молекулы самых различных антител, образующихся после введения антигенов вместо пассивной молекулы глобулина, отличаются от нее лишь очень мало, и эти разнообразные по своему эффекту, многочисленные различия с биохимической точки зрения сводятся лишь к изменениям одной или немногих аминокислот пептидной цепи. Следовательно, образующиеся вместо одной молекулы γ-глобулина молекулы антител к разным антигенам должны отличаться друг от друга не менее, чем по двум аминокислотам, а при доведении исследования лишь до уровня пептидов — не менее, чем по двум пептидам. Этот вывод полностью совпадает с данными исследований Гитлина и Мерлера (Gitlin, Merler, 1961), которые в результате изучения пептидов, выделенных из кроличьих антител ферментативным гидролизом, пришли к выводу, что два разных антитела отличаются друг от друга более, чем по одному пептиду. Таким образом, данные сравнительной биохимии -глобулинов и антител таковы, что различия между инертным γ-глобулином укладываются в рамки одномутационного уровня, а различия между двумя разными антителами — в рамки двухмутационного уровня.

---

[1] Porter R. R. В сб. Plasma proteins, 1960, стр. 268.

Усиление выработки специфического γ-глобулина после введения соответствующего антигена, несомненно, связано с тем резким повышением митотической активности в лимфатическом узле, которое наблюдается после введения антигена. В ходе усиления продукции антитела выработка его обнаруживается в быстро возрастающей доле клеток лимфатического узла. Потенциальная способность к образованию разнороднейших антителоподобных молекул, как было показано выше, несомненно, заранее записана под действием отбора в видовой генотип. Однако надо рассмотреть усилительные механизмы, действующие в соматических клетках. Широко известна классическая теория Горовица—Паулинга: под действием антигена все большее число клеток приобретает способность продуцировать антитело, так как антиген, проникнув в клетку, так или иначе образует матрицу, на которой формируется антитело. Эта теория не только перелагала на любой чужеродный белок те детерминирующие функции, которые прочно закреплены за ДНК, — она ни в одном из своих вариантов не давала удовлетворительных объяснений того факта, что клетки не образуют антитела к веществам своего организма. Но именно проблема распознавания своего и чужого приобрела фундаментальное значение в теоретической иммунологии в связи с обнаружением явлений приобретенной толерантности: клетки организма толерантны не только к антигенам своего организма, но и к тем антигенам, которые вводились в организм на эмбриональной стадии. Если внедрившийся антиген становится матрицей, по которой в клетках формируется антитело, то отсутствие антителообразования у толерантного животного требует наличия в каждой клетке не только способности отличать свои антигены от чужих, но и наличия передаваемого устройства, запоминающего те антигены, с которыми предки клетки встретились на эмбриональной стадии.

Явления иммунологической толерантности удовлетворительно объяснила клонально-селекционная теория Бернета (Burnet, 1959, 1961). По этой теории мезенхимальные клетки организма в силу дифференциации и соматического мутирования чрезвычайно сильно дивергируют по характеру продуцируемых или белковых молекул, образуя очень большое число клонов. Клоны, столкнувшиеся с соответствующими им антигенами, уже на эмбриональной стадии погибают. В силу этого отбора на эмбриональной стадии выжившие клоны не образуют антител ни к собственным антигенам организма, ни к чужим антигенам, с которыми организм сталкивался на эмбриональной стадии. Наоборот, столкновение клона с соответствующим ему антигеном на постэмбриональной стадии ведет к размножению клеток клона и к усилению продукции белка, вырабатываемого клоном. Многочисленность мезенхимных клеток и их частое мутирование обеспечивают большое разнообразие белковых структур, вырабатываемых различными клетками лимфоидной системы. Таким образом, антиген выступал в роли отбирающего фактора, вызывающего избирательное размножение некоторых лимфоидных клеток, случайно продуцирующих белок той структуры, которая комплементарна к структуре введенного антигена. Эта теория, таким образом, переносила принцип естественного отбора, происходящего среди индивидов, которые образуют гетерогенные популяции данного вида, внутрь организма, рассматривая в качестве объекта отбора индивидуальные клетки гетерогенных клеточных популяций.

Вместе с тем клонально-селекционная теория возрождала в более конкретной форме идущие еще от Эрлиха чисто умозрительные представления, по которым специфические рецепторы антигена уже присутствуют в организме до внедрения антигена. Если мутирование и отбор имеют место в многочисленных клетках мезенхимы, продуцирующих антитела, в той мере, в какой это наблюдается в колониях бактерий и в предраковых или раковых опухолях, то для понимания процесса усиления выработки и совершенствования антител требуется лишь одна дополнительная гипотеза: мезенхимная клетка, продуцирующая антитело, более или менее комплементарное к введенному антигену, начинает избирательно размножаться, образуя клон генотипически схожих клеток. Это приведет к усилению продукции уже имеющегося антитела. Если же продуцируемое антитело недостаточно комплементарно к введенному антигену, то мутации среди клеток размножившегося клона, вызывая появление клеток с измененными структурами продуцируемого белка, создадут материал для действия отбора, для избирательного размножения вторичного клона, т. е. потомства той мутантной клетки, белок которой наиболее комплементарен и специфичен к введенному антигену.

Если стимулированная клетка дает многочисленную популяцию клеток-потомков, то в этой популяции неизбежно возникают новые мутации; если же антиген избирательно стимулирует размножение клеток, наиболее комплементарных к нему, то через некоторое время на основе ненаправленного мутирования и направленного отбора может возникнуть популяция клеток, образующих антитело, полностью комплементарное и высокоспецифичное к введенному антигену. Таким образом, клонально-селекционная теория, как это могло показаться, способна дать объяснение не только появлению антител, но и их совершенствованию в ходе повторной иммунизации.

Сочетание частых малых мутаций в многочисленных клетках мезенхимы с чрезвычайно эффективным процессом избирательного размножения должно улучшить точность комплементарных взаимоотношений с новыми антигенными детерминантами, что может обусловить как процесс усиления образования антител, так и совершенствование их специфичности по отношению к введенному антигену.

Гипотезу, по которой образование антител обусловлено соматическими мутациями, можно обосновать следующими факторами: 1) в состав белков организма входит лишь 20 аминокислот; 2) активная группа антитела или антигена, по данным Кабата, состоит всего из 3—4 аминокислот; 3) генная мутация обычно выражается в том, что в формируемой белковой молекуле одна аминокислота заменяется другой; 4) организм содержит в 1 мм^3 лимфоидной ткани около $5 \cdot 10^6$ лимфоидных клеток, а общее число этих клеток исчисляется в организме кролика или другого подопытного животного цифрой порядка $5 \cdot 10^{11}$, причем эти клетки непрерывно обновляются; 5) частота соматического мутирования индивидуального гена определяется цифрой $1 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-5}$, а суммарная частота мутирования генов в клетке сомы[1] составляет величину порядка $1 \cdot 10^{-1} - 1 \cdot 10^{-2}$; 6) следовательно, в любое время в организме должно присутствовать около $5 \cdot 10^9 - 5 \cdot 10^{10}$ мутантных лимфоидных клеток; 7) так как мутантная замена одной из аминокислот в белковом пептиде клетки может оказаться достаточной для превращения части пептида в группу, активную по отношению к белку, введенному в качестве антигена, очевидно, что организм в силу соматического мутирования обладает огромным и постоянно обновляемым ансамблем различных аминокислотных конфигураций, потенциально представляющих собой активные группы по отношению к разным белкам.

Если лимфоидная клетка способна реагировать размножением на встречу с комплементарным белком, то любой белок, даже филогенетически новый, будучи введен в организм, вызовет усиленное размножение тех лимфоидных клеток, которые в результате ненаправленного мутирования обладают группами, активными по отношению к этому белку. Очевидно, размножение этих клеток создает многочисленные клоны клеток, обладающих одной активной группой. При указанных темпах соматического мутирования в пределах этих клонов неизбежно возникнет множество мутаций, причем в результате избирательного размножения появятся клоны второго и третьего порядка, все более полно комплементарные к случайному антигену.

---

[1] Для определения частоты мутирования генов в соматических клетках Этвуд и Шейнберг (Atwood, Scheinber, 1959) определяли частоту утраты эритроцитами антигенов A или B в эритроцитах. По данным этих исследователей, частота мутирования соответствующих генов в эритропоэтических клетках составляет около $1 \cdot 10^4 - 1 \cdot 10^5$. В дальнейшем эти исследователи подкрепили свои выводы. установив, что частота неагглютинируемых эритроцитов, утративших типичное для организма антигенное свойство, значительно возрастает у облученных голубей и у людей, леченных инъекциями радиоактивного фосфора. Повышенная частота утраты моногибридно наследуемого антигенного признака в организме, подвергнутом мутагенному воздействию, ясно свидетельствует о том, что эта утрата обусловлена мутагенезом и, следовательно, частота утраты антигена в клетках сомы необлученного организма, быть может, отражает частоту соматического мутагенеза.

Среди ряда следствий теории Бернета особенно интенсивно изучался вопрос об избирательности размножения мезенхимных клеток после введения антигена. В одной из серий исследований применялся так называемый метод микрокапель. Клетки лимфатического узла животного, иммунизированного двумя или тремя антигенами, эксплантировались индивидуально в микрокаплю, в которую затем добавлялся антиген. Носсал, Ледерберг, Мекеле (Nossal, 1960; Lederberg, 1959; Mäkelä and Nossal, 1961) и другие иммунологи изучили при помощи этого метода много тысяч лимфоидных клеток, взятых у иммунизированных животных. Оказалось, что число клеток-продуцентов антитела в организме быстро возрастает после введения антигена, что почти всегда индивидуальная клетка продуцирует антитело только к одному антигену, тогда как продуцирование одной клеткой двух антител встречается относительно редко.

Так, изучая клетки лимфатических узлов крыс, иммунизированных двумя антигенами Н и О, содержащимися в жгутиках или в их препарате — флагеллине, Мекеле и Носсал (Mäkelä, Nossal, 1961) обнаружили, что из 1333 обследованных клеток крыс, иммунизированных жгутиками, 455 образовывали либо антитело к Н, либо к О, и лишь 4 клетки образовали антитела к обоим антигенам. В опытах иммунизации флагеллином из 360 исследованных клеток 213 выработали антитела либо против Н, либо против О, и лишь 3 клетки выработали антитела против обоих антигенов. В дальнейших опытах Носсал и Мекеле (1962) довели число проанализированных индивидуальных клеток до семи тысяч и показали, что, как правило, индивидуальная клетка вырабатывает только одно антитело.

Локализация флуоресцирующих антител на поверхности клеток лимфатического узла с фиксированным антигеном [Уайт (White, 1958)] показывает, что клетки иммунизированного животного, образующие антитело, располагаются гнездами, что свидетельствует об их происхождении от общего предка.

Теория, однако, столкнулась с рядом больших трудностей. Одна из них, еще со времен Эрлиха компрометировавшая все гипотезы о предсуществовании в организме специфических антител до внедрения антигена, заключалась в многочисленности антигенов, антитела к которым должен заранее содержать организм. Синтез искусственных антигенов показал, что число разных антигенов почти безгранично, и очень спекулятивные подсчеты минимального числа различных антител давали цифры порядка 50 000—200 000. Кроме того, было установлено, что специфичность образующихся антител сильно возрастает в ходе повторных иммунизаций одним и тем же антигеном. Теория Бернета обходила эти трудности, указывая на многочисленность лимфоидных клеток, на высокую частоту соматических мутаций и на то, что среди клеток избирательно размножающегося клона неизбежно возникают новые мутации, а следовательно, возможно избирательное размножение клона второго и третьего порядка.

Но некоторые факты и среди них чрезвычайная быстрота появления антител — уже через несколько дней после антигенного раздражения — не укладывались в эту теорию. Единичная мутантная клетка не может дать за столь короткий срок многомиллионную популяцию плазмоцитов. Оказалось, что клетки иммунизированного донора, будучи вскоре после иммунизации трансплантированы в организм иммунологически пассивного реципиента, начинали продуцировать большие количества антител через столь короткие сроки, за которые единичная мутантная клетка могла бы дать лишь очень немногочисленное потомство. Таким образом, антитела образуются потомством очень большого числа клеток, взятых у донора сразу после иммунизации (Трнка, 1961).

Установленная в опытах 1960—1961 гг. быстрота появления антител после иммунизации показывает, что усилительный процесс идет во много раз быстрее, чем это могло бы происходить в результате размножения отдельных мутантных клеток или клонов, как это предполагается теорией Бернета. Быстрота появления антител показывает, что их образование совершается на основе активации уже имеющихся генов: при наличии большого числа генов различных антителоподобных молекул достаточно лишь избирательной активации одного из них в клетках лимфоидной системы.

В клетках популяции лимфоидной ткани, хранящих потенциально всю генетическую информацию, внедрение антигена приводит к реализации именно той части информации, которая обеспечивает образование пептидной цепи, специфичной к антигену.

В начале 1962 г. были получены данные, которые в сочетании с предыдущими кариологическими наблюдениями позволяют предполагать действие аппарата избирательной инактивации и активации тех генов, которые имеются в хромосомном комплексе, но активны далеко не во всех клетках сомы.

Эти данные относятся пока к X-хромосомам женщины, из которых одна имеет в клетках сомы вид, сходный с видом других хромосом клетки, а другая претерпевает гетерохроматизацию и имеет вид «полового хроматина». Лайон (Lyon, 1961) высказала предположение, что эта хромосома функционально инактивна.

Три группы фактов показали правильность гипотезы о попеременном переходе в инактивное состояние то одной, то другой X-хромосомы соматических клеток женщины.

1. Из гипотезы Лайон следовало, что в силу попеременного проявления рецессивных генов то одной, то другой X-хромосомы женские пары однояйцевых близнецов должны иметь значительно бо́льшую изменчивость по количественным признакам, чем мужские пары однояйцевых близнецов. Проверка этого следствия гипотезы Лайон на шести количественных признаках у мужских и женских пар однояйцевых близнецов подтвердила это предсказание [Ванденберг и др. (Vandenberg et. al., 1962)].

2. Еще более прямое подтверждение гипотезы попеременной инактивации или активации получили Бейтлер и его сотрудники (Beutler et. al., 1962). Сцепленный с полом ген пониженной активности глюкозо-6-фосфатдегидразы, согласно гипотезе, у гетерозиготных женщин должен в части эритроцитов полностью проявляться в силу инактивности доминантного гена в нормальной хромосоме, а в другой части эритроцитов полностью подавляться вследствие инактивации гена в мутантной хромосоме. Действительно, индивидуальный анализ эритроцитов у женщин-гетерозиготов показал, что эритроциты представляют собой смесь двух популяций: эритроцитов нормальных и эритроцитов с инактивной глюкозо-6-фосфатдегидразой.

3. Изучая при помощи меченного тритием тимидина и авторадиографии Х-хромосомы выращиваемых в культуре лейкоцитов женщины, Морисима и др. (Morishima et. al., 1962) обнаружили, что срок репликации ДНК одной из Х-хромосом значительно удлинен по сравнению со сроком репликации ДНК остальных хромосом клетки. Именно эта заторможенная хромосома (отсутствующая у мужчин XY и женщин ХО, но присутствующая в некоторых клетках мозаика ХО/ХХ/ХХХ) образует половой хроматин.

Как указывает Оно (Ohno, 1962), Х-хромосома человека обладает своеобразной особенностью вести себя в некоторых случаях так, как если бы она целиком состояла из гетерохроматина, тогда как в других случаях она ведет себя так, как если бы целиком состояла из эухроматина.

Таким образом, у человека и у других высших животных существует механизм инактивации одной из двух половых хромосом женщины. Этот буферирующий механизм ответствен за то, что наличие второй, добавочной (по сравнению с одной Х-хромосомой мужчины) Х-хромосомы у женщины не вызывает тех чрезвычайно резких изменений конституции, которые обусловливаются добавлением даже гораздо меньших хромосом или частей хромосом к балансированному хромосомному комплексу.

Однако для решения проблем активации кода ДНК, столь важной для процесса образования антител, существенны не особенности поведения Х-хромосомы, а те факты, которые указывают на всеобщность явления периодической активации и инактивации отдельных участков хромосом, отдельных групп кода.

Исследования гигантских хромосом у хирономид и у сциар обнаружили появление в гигантских хромосомах различных вздутий, образующихся или исчезающих в зависимости от стадии развития или функции индивидуальной клетки. Появление вздутий сопровождается сильным увеличением образования ДНК и РНК в соответствующих полосах, что было подтверждено исследованиями поглощения ультрафиолетовых лучей и включения меченного тритием, тимидина в хромосому. Очевидно, такое избирательно повышенное образование ДНК в определенном участке хромосомы может быть основой резкого повышения синтеза белка, контролируемого соответствующим локусом.

Шульц (Schultz, 1959) видит в этом процессе образования вздутий общий хромосомный механизм, ответственный за активацию специфических участков хромосом. Поскольку у млекопитающих оболочка ядра является частью эндоплазматической сети, что обеспечивает прямое сообщение между ядром и внеклеточной средой, у ядра, по-видимому, имеется возможность непосредственно реагировать на вещества внеклеточной среды.

В связи с проблемой дифференциальной активации разных участков хромосом в различных клетках организма особый интерес представляют данные Гексена (Gökcen, 1962), который обнаружил методами иммуноцитохимии четкое антигенное различие между ДНК нейтрофилов и ДНК лимфоцитов. Оказалось, что ДНК этих клеток по-разному реагирует на дезоксирибонуклеазу II. Лейкемические лейкоциты и бласты костного мозга не реагировали с антителами, выработанными против нейтрофилов и лимфоцитов. Данные о дифференциации ДНК в ходе органогенеза подтверждаются и экспериментами по трансплантации ядер из бластомеров, клеток бластулы и гаструлы в безъядерное яйцо у амфибий. В этих опытах выяснилась наступающая с определенной стадии необратимость дифференциации клеточного ядра и утрата ядрами эмбриона способности компенсировать утрату ядра яйцеклетки. Таким образом, в разных тканях сомы в состоянии инертного гетерохроматина находятся разные участки хромосом. Каков бы ни был механизм, определяющий гетерохроматизацию и инактивацию различных участков хромосом, морфология митотического цикла хромосом и данные Бейтлера показывают, что гетерохроматизация участков «отменяется» при митозе, а затем вновь развивается.

Карлсон (Carlson, 1961) продемонстрировал избирательную специфическую активатию участка (гена) в гигантской хромосоме клеток хирономуса, происходящую уже через полчаса после введения гормона экдисона. В активированном диске начался усиленный синтез РНК, а следовательно, началась и выработка белка, управляемая активированным геном. В то же время введение экдисона специфически инактивировало некоторые другие участки гигантской хромосомы.

Если общеизвестная способность антигена возбуждать многочисленные митозы в регионарных лимфатических узлах сочетается с избирательной индукцией активности именно того участка хромосомы, который способен продуцировать белковую молекулу, то это удовлетворительно объясняет быстрое образование антител.

Таким образом, в соматических клетках имеется аппарат, способный быстро активировать любой участок хромосомы. Выше было показано, каким образом отбор вписал в хромосомный комплекс высших животных мутации, обусловливающие способность образовывать разнообразнейшие антителоподобные вещества с такими конфигурациями, которые дают им возможность строго специфически блокирующим образом реагировать с различными микробными антигенами, а следовательно, и с различными антигенами и гаптенами сходной структуры, но имеющими и немикробное происхождение.

Учитывая совокупность данных, указывающих на наличие врожденной потенциальной способности к формированию большого числа разных антителоподобных молекул и их очень быстрое появление в плазмоцитах и сыворотке после введения антигена, можно предположить, что антиген специфически деблокирует, выводит из гетерохроматического состояния тот ген или гены, которые образуют антитело к нему. Это предположение не опровергает клонально-селекционную теорию, но лишь дополняет ее. Возможно, что подобная активация различных участков хромозом соматической клетки по характеру сходна с активацией индуцируемых ферментов у микробов.

На основе мутационного процесса и отбора мог развиваться и иммунитет, создаваемый прочным притяжением молекул гомологичной конфигурации под действием сил Ван-дер-Вальса—Лондона. Специфичность этих сил демонстрируется взаимопритяжением гомологических локусов гигантских хромосом, а мощь притяжения—образованием петель при конъюгации гомологичных хромосом с последовательностями генов, нарушенными делециями или инверсиями. Следовательно, не исключено, что отбор подхватывал не только мутации макроорганизма, превращавшие необходимый микробу метаболит в антиметаболит, но и мутации, изменяющие конфигурацию белковой молекулы так, что она конъюгирует с чужеродной конфигурацией и блокирует последнюю.

Таким образом, организм, по-видимому, обладает рядом систем защиты от микробов, действующих на молекулярном уровне: 1) в результате мутирования управляющего гена необходимый паразиту субстрат становится просто недоступным для фермента паразита; 2) мутация может этот субстрат превратить и в ловушку для фермента; 3) более сложный механизм связан с избирательным стимулированием размножения клеток и синтетической активности тех генов, которые вырабатывают субстраты блокирующего действия; 4) последней линией обороны являются вещества, вырабатываемые в огромном разнообразии в силу бесчисленности мутаций, возникающих в лимфоидных клетках, и приобретающие значение вследствие избирательного размножения клеток-продуцентов с избирательно-активированными участками ДНК.

Каков бы ни был механизм усиления продукции антител и образования антител к веществам, совершенно новым для самого организма и для его предков, представления о механизме мутационного преобразования белков, являющихся субстратами активности паразитических ферментов, в белки, эти ферменты специфически блокирующие, являются, по-видимому, достаточно прочными. Эти представления объясняют специфику защитного реагирования белков макроорганизма с белками микробов, а с некоторыми дополнительными гипотезами объясняют и возникновение настоящих антител.

Ряд особенностей молекул антитела раскрывается в свете данных о «гибридизации» полипептидных цепей, продуцируемых разными генами. Как показали исследования Портера, молекула иммунного γ-глобулина состоит из трех субмолекул; две из них, по-видимому, одинаковые по строению и специфичности, располагаются по обе стороны от центральной субмолекулы, лишенной антигенной специфичности. Поскольку в непосредственном реагировании с антигенным детерминантом длиной всего в несколько аминокислот или соответствующих единиц (например, углеводов) может участвовать лишь небольшая часть субмолекулы антитела, весьма возможно, что под действием антигенного стимула активируется лишь образование небольшой полипептидной цепи, составляющей активный центр, а вся молекула антитела образуется гибридным путем в результате присоединения двух активных центров к обоим концам центральной, неспецифической молекулы. Если изложенные выше данные достаточно обосновывают образование активного центра в результате селективной активации соответствующего участка дезоксирибонуклеинового кода и размножения стимулированной лимфоидной клетки, то не исключено, что объединение полипептидных цепей антитела происходит уже на самой молекуле антигена. Если избирательно активируется в индивидуальной клетке продукция не целой белковой молекулы, а лишь одного пептида, играющего роль активного центра, то запаса информации, накопленной в ДНК в ходе эволюции, дополненного соматическим мутированием, должно хватить на образование десятков тысяч различных антител. Изложенное представление, по которому иммунный γ-глобулин отличается от нормальных γ-глобулинов и от других иммунных γ-глобулинов лишь **одной**—двумя аминокислотами, полностью соответствует данным биохимии антител, установившим чрезвычайное сходство между молекулами иммунных и нормальных γ-глобулинов, в частности данным Гитлина и Мерлера (Gitlin, Merler, 1961), Эдельмана и Бенацерафа (Edelman, Benaseraf, 1962).

ЛИТЕРАТУРА

Здродовский П. Ф. Проблемы инфекции и иммунитета. Медгиз, М., 1961, 1—366.

Зильбер Л. А. Основы иммунологии. Изд. 3-е. Медгиз, М., 1958, 1—600.

Тененбаум С. У., Бейзер С. М. Сравнение антител и энзимов, индуцированных одними и теми же детерминантами. Пятый Международный биохимический конгресс, 1961, **2**, 318—319.

Трнка З. Экспериментальные данные к клональной теории иммунитета. ЖМЭИ, 1961, **32**, № 8, 79—86.

Adams K. M., Sobey W. R. Inheritance of antibody response. V. Corralated antibody responses to various related and unrelated antigenes. Austral. J. Biol. Sci., 1961, XI, **14**, N 4, 588—593.

Attardi G., Cohn M., Horibota K., Lennox E. S. on the analysis of antibody synthesis an the cellular level Bact. Rev. 1959, **23**, N 4, 213—223.

Bang F. B., Warwick A. Mouse macrophages as host cells for the mouse hepatitis virus and the genetic basis of their susceptibility. Proc. Nat. Acad. Sci., 1960, **46**, N 8, 1065—1075.

Beutler E. et al. The normal human female as a mosaic of X-chromosome activity: studies using the gene for G-6-PD deficiency as a marker. Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 1962, 48, № 1, 9—16.

Blood groups in infrahuman species. Ann. N. Y, Acad. Sci, 1962, **97**, N 1, 1—328.

Bridges E. L. Uttermost part of the earth. London, 1948.

Brumfitt W. The mechanism of development of resistance to lysozyme by some gram-positive bacteria and its results. Brit. J. exp. Pathol., 1959, **40**, N 5, 441—451.

Brumfitt W., Glynn A. A. Intracellular killing of Micrococcus lysodeikticus by macrophages and polymorphonuclear leucocytes: a comparative study. Brit. J. exp. Pathol., 1961, X, **42**, N 5, 408—423.

Brumfitt W. et al. Development of lysozyme resistance in Micrococcus lysodeikticus and its association with an increased O-acetyl content of the cell wall. Nature, 1958, **181**, N 4626, 1783—1784.

Burnet M. The clonal selection theory of acquired immunity. London, 1959, IX, 1—209.

Burnet M. The mechanism of immunity. Scientific American, 1961, **204**, N 1, 58—68.

The Cell. Bischemistry, Physiology, Morphology. V. 3. Meiosis and mitosis, N- Y- L., 1961, 1—440.

Cinander B. Specificity and inheritance of antibody response: a possible steering mechanism. Nature, 1960, **188**, N 4751, 619—622.

Davies D. A. Chemical nature of mouse histocompatibility antigens. Nature, 1961, **193**, N 4810, 34—36.

Demonstration and possible significance of uricase in human pathogenic fungi. Nature, 1962, **194**, N 4826, 403—404.

Edelman G. M., Benaceraf B. On structural and functional relations between antibodies and proteins of the gamma-system. Proc. Nat. Acad. Sci., 1962, **42**, N 6, 1035—1042.

English A. R. et al. Microbial resistance to penicillin as related to penicillinase or penicilillin acylase activity. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1960, **104**, N 4, 517—549.

Erlandson A. L. et al. Characteristics of strains of Escherichia coli associated with severe infections in adults. J. infect. Dis., 1961, **108**, N 1, 189—194.

Ginsberg H. S. Serum and tissue inhibitors of virus. Bact. Revs, 1960, **24**, N 1, 141—150.

Gitlin D., Merler E. A comparison of the peptides released from related rabbit antibodies by enzymatic hydrolysis. J. exp. Med., 1961, **114**, N 2, 217—230.

Göksen M. Observations on the differing nature of the DNA of lymphocytes and neutrophile leucocytes. Proc. Nat. Acad. Sci., 1962, **48**, N, 978—981.

Good R. A. et al. Host-parasite relationships in pateints with dysproteinemias. Bact. Reviews, 1960, **24**, N 1, 115—132.

Goodman J. T., Koprovsky H. Macrophages as a celluler expression of inherited natural resistance. Proc. Nat. Acad. Sci., 1962, **48**, N 12, 160—165.

Herman-Bussier M. et al. Propriétés physico-chimiques et constitution des haptoglobines. Nouv. Rev. Franc. d'hématologie, 1962, **2**, N 3, 455—463.

Holland J. J., McLaren S. C. The location and nature of the enterovirus receptors in susceptible cells. J. exp. Med., 1961, **114**, N 2, 161—171.

Ipsen J. Differences in primary and secondary immunizability of inbred mice strains. J. Immunol., 1959, **83**, N 4, 448—457.

Iseki S., Furukawa K. On blood group specific decomposing enzymes derived from bacteria. Proc. Jap. Acad., 1959, **35**, N. 10, 620—625.

Iseki S. et al. A new 0 (H) substance-decomposing enzyme produced by an aerobic bacterium I. Serological action of the 0 (H)- decomposing enzyme. Proc. Jap. Acad. 1960, **36**, N 10, 657—680.

Iseki S. (Исеки С.) Исследование ферментов, разлагающих групповые вещества крови. Ниссин игаку. Nisshin igaku, Jap. J. med. Progr., 1960, **47**, № 8, 502—509.

Jenkin C. R. An antigenic basis for virulence in strains of Salmonella typhimurium. J. exp. med. 1962, **115**, N 4, 713—744.

Kawakami Y. et al. Studies on the immunological relationship between penicillin, penicillinase and anti-penicillinase. J. Antibiotics, 1960, **13**, N 1, 74—79.

Kosel J. A. et al Modification of erythrocyte receptors by a factor in adenovirus suspensions. Virology, 1960, **10**, N 3, 388—391.

Lederberg J. Genes and antibodies. Science, 1959, **129**, N 3364, 1649—1653.

Li Y. T., Shetlar M. R. Utilization of serum α_1-globulin and a glycoprotein by Diplococcus pneumoniae. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1961, **106**, N 3, 398—400.

Lyon M. F. Gene action in the X-chromosome of the mouse (Mus musculus L.). Nature, 1961, 191, N 4773, 372—373.

Lyon M. F. Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. Am. J. Hum. Genet., 1962, **14**, N 2, 135—148.

McCarty M. Chemical basis for serological specificity of cell wall carbohydrates of group A streptococci. Bull. Soc. chim. Biol., 1960 (1961), **42**, N 12, 1661—1667.

McLaren L. C. et al. The mammalian cell-virus relationship. V. Susceptibility and resistance of cells in vitro to infection by Coxsackie AG virus. J. exp. Med., 1960, **112**, N. 4, 581—594.

Madoff M., Eylar E. H., Weinstein L. Serologic studies of the neuraminidases of Vibrio cholerae, Diplococcus pneumonieae and influenza virus. J. Immunol., 1960, **85**, N. 6, 603—613.

Mäkelä O., Nossal G. J. V. Study of antibody-producing capacity of single cells by bacterial adherence and immobilization. J. Immunol., 1961, **87**, N 4, 457—463.

Mäkelä O., Nossal G. J. V. Bacterial adherence: A method for detecting antibody production by single cells. J. Immunol., 1961, **87**, N 4, 447—456.

Morishima A. Asynchronous duplication of human chromosomes and the origin of sex chromatin. Proc. Nat. Acad. Sci., 1962, 48, N 5, 756—763.

Murray R. G. E. et al. The effect of penicillin on the structure of staphylococcal cell wall. Canad. J. Microbiol., 1959, **5**, N 6, 641—648.

Naylor J., Baer H. Studies of an enzyme produced by Bacillus fulminans that inactivates blood group 0 substance. J. Bact., 1959, **77**, N. 6, 771—775.

Nossal G. J. V. Antibody production by single cells. Brit. J. exp Pathol., 1958, **39**, N. 5, 544—551; 1959, **40**, N 2, 118—124; N 4, 301—311; 1960, **41**, N. 1, 89—96.

Nossal G. J. V. Mäkelä O. Elaboration of antibodies by single cells. Ann. Review Microbiol., 1962, **16**, 53—74.

Ohno S. More about the mammalian X-chromosome. Lancet, 1962, N 7247, 152—153.

Parker W. C., Bearn A. G. Variations in sialic acid content of human transferrins. Federation Proc. 1961, **20**, N. 1, P. 1, 225.

Parker W. C., Bearn A. G. Alterations in sialic acid content o human transferrins. Science, 1961, **133**, N 3457, 40—42.

Pearce J. H. et al. The chemical basis of the virulence of Brucella abortus II. Erythritol. A constituent of bovine foetal fluids which stimulates the growth of Br. abortus in bovine phagocytes. Brit. J. exp. Pathol., 1962, **43**, N 1, 31—37.

Pettenkofer H. J. et al. Antigengemeinschaften zwischen menschlichen Blutgruppen und Enterobacteriaceen. — Ztschr. Immunitätsforschung, 1960, **119**, N 5, 415—429.

Riley M., Pardee A. B. Gene expression: its specificity and regulation. Ann. Review of Microbiol., 1962, **16**, 1—34.

Sabin A. B. Nature of inherited resistance to viruses affecting the nervous system. Proc. Nat. Acad. Sci. 1952, **38**, N 6, 541—546.

Scheinberg S. L,, Reckel R. P. Induced somatic mutation affecting erythrocyte antigenes. Science, 1960, **131**, N 3417, 1887—1888.

Schultz G. Antigens and antibodies as cell phenotypes. Science, 1959, **129**, N 3354, 937—942.

Shreffler D. C. Genetic control of serum transferrin type in mice. Proc. Nat Acad. Sci., 1960, **46**, N 10, 1378—1384.

Skarnes R. C., Watson D. W. Antimicrobial factors of normal tissues and fluids. Bact. Revs, 1957, **21**, N 3, 273—294.

Smith H. et al. The chemical basis of the virulence of Brucella abortus. I. Isolation of Br. abortus from bovine foetal tissue. Brit. J. exp. Pathol., 1961, **42**, N 6, 631—637.

Sobey W. R., Adams K. M. Inheritance of antibody response. IV. Heritability of response to the antigens to Rhizobium meliloti and two strains of influenza virus. Austral. J. Biol. Sci., 1961, **14**, N 4, 580—587.

Springer G. F., Ansell N. J. Inactivation of human erythrocyte agglutinogens M and N by influenza viruses and receptor-destroying enzyme. Proc. Nat. Acad. Sci., 1958, **44**, N 2, 182—189.

Springer G. F. et al. Origin of anti-human blood group B agglutinins in white Leghorn chicks. J. exp. Med., 1959, **110**, N 2, 221—244.

Springer G. F. et al. Blood group activity of gram-negative bacteria. J. exp. Med. 1961, **113**, N 6, 1077—1091.

Tannenbaum S. W. et al. Unity in the specificity of enzyme and antibody induction by the same determinant groups. Proc. Nat. Acad. Sci., 1959, 45, N 7, 922—929.

Thorbecke G. J. Gamma-globulin and antibody formation in vitro. I. Gamma-globulin formation in tissues from immature and normal adult rabbits. J. exp. Med., 1960, **112**, N 2, 279—292.

Vandenberg S. G. et al. Twin data in support of the Lyon hypothesis. Nature, 1962, **194**, N 4827, 505—506.

Warren L., Blumberg B. B. The effect of sialidase on the transferrins. Clin. Research, 1960, **8**, N 4, 372.

Watkins W. M. Enzymes of Trichomonas foetus. The action of cell-free extracts on blood-group substances and low molecular-weight glycosides. Biochem. J., 1959, **71**, N 2, 261—274.

Webster L. P. Inherited and acquired factors in resistance to infection. I. Development of resistant and susceptible lines of mice through selective breeding. J. exp. Med., 1935, **57**, N 5, 793—817.

Webster L. P. Inheritance of resistance of mice to enteric bacterial and neurotropic virus infections. J. exp. Med., 1937, **65**, N 1, 281—286.

Westphal O. Die Struktur der Antigene und das Wesen der immunologischen Spezifität. Naturwissenschaften, 1959, **46**, N 2, 50—60.

White R. G. Antibody production by single cells. Nature, 1958, **182**, N 4646, 1383—1384.

Williamson P., Springer G. F. Blood group B active somatic antigen of E. coli Q_{86}: B7. Fed. Proc., 1959, **18**, N 1, 604.

Youmans A. S., Youmans G. P. The production of «anti-isoniazid» substance by isoniazid-susceptible, isoniazid-resistant and unclassified strains of mycobacteria. Am. Rev. resp. Dis. 1960 81, N 6, 929—931.

ГЛАВА VIII

ХРОМОСОМНЫЙ КОМПЛЕКС И ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

1. ХРОМОСОМНЫЙ КОМПЛЕКС ЧЕЛОВЕКА

Еще в конце XIX и в начале XX века были установлены очень большая стабильность видового хромосомного комплекса, парность набора хромосом и большая точность воспроизведения хромосомного набора ядра в ходе деления соматических клеток. Была показана замечательная регулярность расхождения партнеров к противоположным полюсам делящейся половой клетки при редукционном делении. Напомним, что в отличие от прочих хромосом, так называемых аутосом, одна пара хромосом, пара половых хромосом, не вполне подчиняется правилу парности. В соматических клетках самок имеются две одинаковые половые хромосомы, так называемые X-хромосомы, тогда как в соматических клетках самцов имеется только одна X-хромосома и, кроме того, одна небольшая хромосома, так называемая Y-хромосома. Напомним, что редукционное деление у самок дает однотипные яйцеклетки, содержащие половинный набор хромосом обычной клетки; редукционное деление у самцов дает спермии двух типов: половина спермиев содержит половинный набор аутосом и X-хромосому, половина спермиев — половинный набор аутосом и Y-хромосому. При оплодотворении яйцеклетки спермием с X-хромосомой образуется зигота с двойным набором аутосом и женским хромосомным комплексом (XX), при оплодотворении спермием, несущим Y-хромосому, образуется зигота с двойным набором аутосом и мужским хромосомным комплексом (XY).

В обоих случаях митотические деления клеток в онтогенезе обеспечивают единообразное наличие во всех клетках женщин двух X-хромосом, во всех клетках мужского организма — X- и Y-хромосом.

В 1916 г. классическими исследованиями Бриджеса на дрозофиле было обнаружено, что в очень редких случаях правильное расхождение половых хромосом при редукционном делении нарушается: вместо того чтобы хромосомы-партнеры разошлись к разным полюсам клетки, пара половых хромосом идет к одному полюсу, а в противоположный полюс ни одна из хромосом аберрантной пары не поступает. В результате образуется зигота с одной лишней или одной недостающей половой хромосомой. Организм, развивающийся из такой зиготы, имеет аномалии половой системы.

Двадцатилетием позже заподозрили существование подобных аномалий половых хромосом у человека. Но исследования хромосомных комплексов человека, в частности и половых хромосом, успешно проводившиеся выдающимися советскими цитологами А. Г. Андресом и М. С. Навашиным (1936), не удалось довести до логического завершения в связи с прекращением работ по генетике человека. Спустя еще 20—25 лет зарубежные исследования 1959—1962 гг. показали существование очень обширной, многочисленной и важной группы болезней, развитие которых детерминируется еще в гаметогенезе или на самых ранних стадиях деления оплодотворенного яйца. Этой группе хромосомных эмбриопатий и болезней, обусловленных аномальным строением хромосомного набора зиготы, за последние годы заслуженно уделяется очень большое внимание в зарубежной литературе, и даже сравнительно недавно опубликованные в советской биологической периодике обзоры оказываются уже неполными (С. Н. Давиденков и В. П. Эфроимсон, 1961; В. П. Эфроимсон, 1960, 1961а, 1962).

Применение давленных препаратов и гипотонических растворов для распластывания клеток и более четкого отделения хромосом друг от друга, обработка колхицином для остановки клеток на той стадии деления, которая удобна для изучения хромосом, использование культур клеток костного мозга, кожи или лейкоцитов позволили точно изучать хромосомные комплексы клеток человека, в которых, наконец, было установлено точное число пар — 23. Наиболее употребительной является методика изучения кратковременной культуры лейкоцитов периферической крови, детально описанная филадельфийской группой исследователей — Мурхедом, Ноуэлем, Хенгерфордом — в специальной статье (Moorhead et al., 1960). В клетках, обработанных колхицином, каждая хромосома видна в виде пары хроматид, которые соединяются вместе в точке прикрепления веретена (в центромере), а дистально от центромеры отталкиваются друг от друга. Хромосомы, у которых нить веретена и центромера находится в центре хромосомы (медианно), принимают X-образную форму; хромосомы, у которых центромер находится на конце (акроцентрические), принимают форму V.

Нормальный хромосомный комплекс в клетке культуры ткани женщины изображен на рис. 31, мужчины — на рис. 32. В верхних половинах рисунков изображены хромосомы в том виде, в каком они видны под микроскопом. В нижней половине фотографий эти же хромосомы изображены в виде легко обозреваемой идиограммы, попарно в порядке убывающей величины, за исключением пары половых хромосом, которые показаны в правом нижнем углу. Имеются и индивидуальные тонкие различия в величине хромосом, месте прикрепления веретена, в наличии или отсутствии сателлитов.

Необходимо отметить, что большой поток сообщений, исходивших из нескольких десятков стран, породил было путаницу в номенклатуре хромосом человека, но затем система обозначений была унифицирована на специально созванной Денверской конференции.

Ниже мы даем принятое Денверской конференцией краткое классификационное описание митотических хромосом человека.

«Группа 1—3. Крупные хромосомы с примерно медианными центромерами. Три хромосомы легко отличимы друг от друга по размерам и месторасположению хромосом.

Группа 4—5. Крупные хромосомы с субмедианными центромерами. Обе хромосомы трудно отличимы друг от друга, но хромосома 4 несколько более длинна.

Группа 6—12. Хромосомы средних размеров с субмедианными центромерами. X-хромосома похожа на самые длинные хромосомы этой группы, в особенности на хромосому 6, от которой ее трудно отличить. Эта большая группа представляет наибольшие трудности для идентификации индивидуальных хромосом.

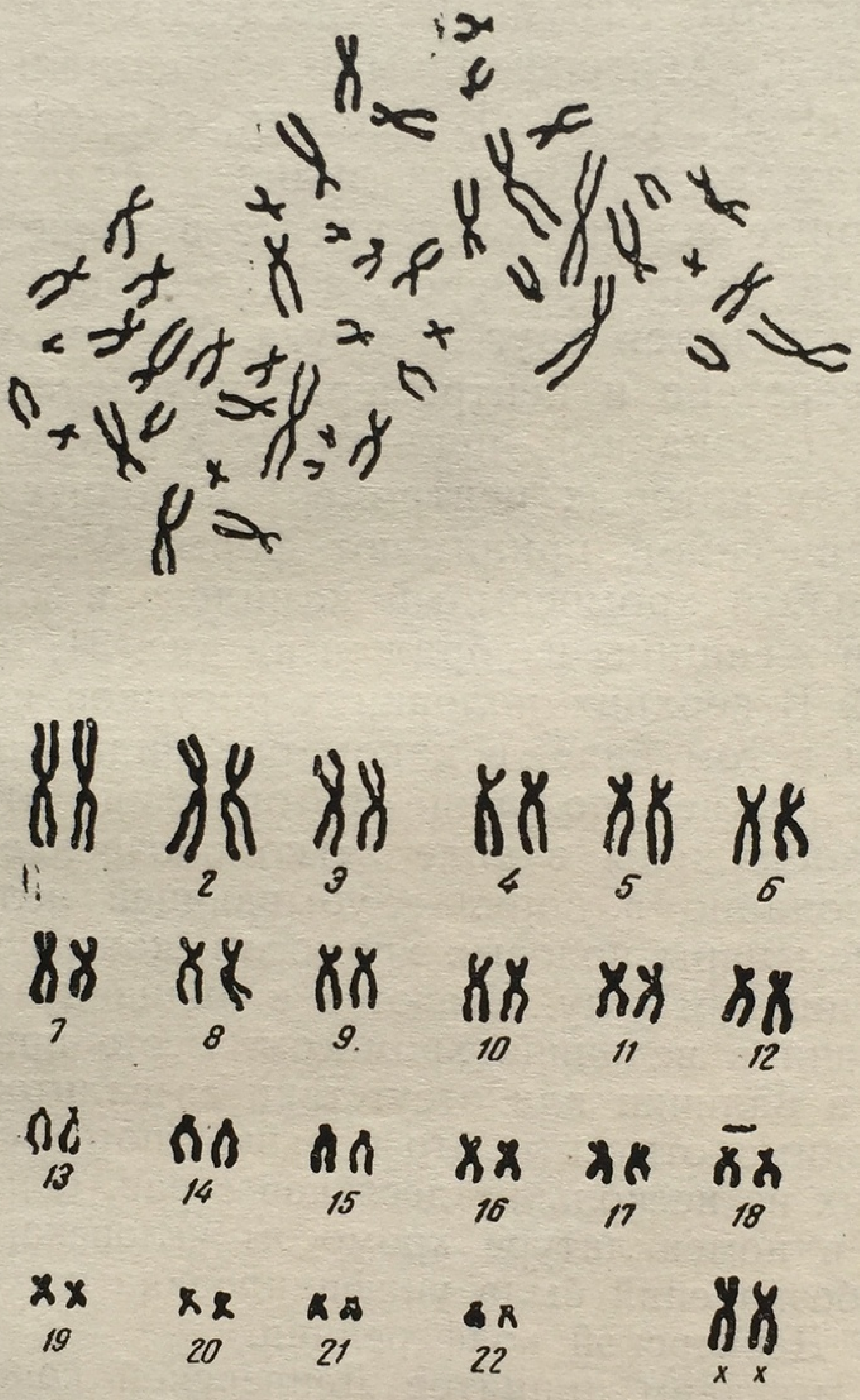


Рис. 31. Хромосомный комплекс и идиограмма женщины; обе Х-хромосомы в правом нижнем углу идиограммы (по Гарндену).

Группа 13—15. Хромосомы средних размеров с почти терминальными центромерами („акроцентрические хромосомы“). Хромосома 13 имеет выступающий сателлит на коротком плече. Хромосома 14 имеет маленький сателлит на коротком плече. На хромосоме 15 сателлит не обнаружен.

Группа 16—18. Небольшие хромосомы с приблизительно медианными (в хромосоме 16) или субмедианными центромерами.

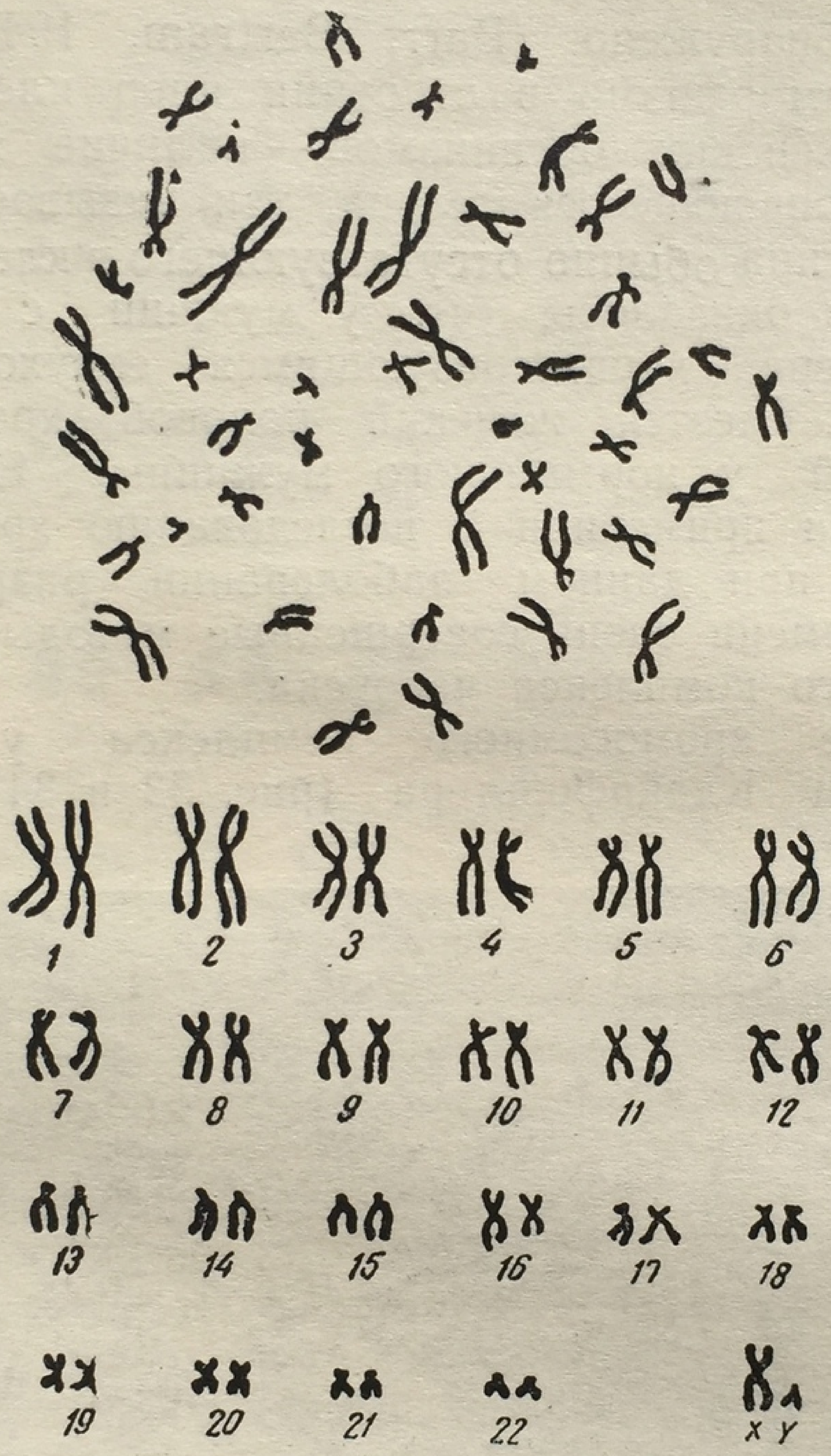


Рис. 32. Хромосомный комплекс и идиограмма мужчины; X- и Y-хромосомы в правом нижнем углу идиограммы (по Гарндену).

Группа 19—20. Короткие хромосомы с примерно медианными хромосомами.

Группа 21—22. Очень короткие акроцентрические хромосомы. Хромосома 21 имеет сателлит на коротком плече. С хромосомами этой группы схожа Y-хромосома» (Böök et al., 1960, 385).

2. РАСКРЫТИЕ ХРОМОСОМНОЙ ЭТИОЛОГИИ СИНДРОМОВ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА, ШЕРЕШЕВСКОГО—ТЕРНЕРА И ТРИСОМИИ-X

Было обнаружено (Barr, Bertram, 1949) наличие полового диморфизма в строении ядер клеток многих тканей: у женских организмов — наличие маленького, темно окрашивающегося тельца, так называемого полового хроматина, обычно отсутствующего в клетках у самцов. Затем оказалось, что у мужчин с синдромом Клайнфельтера, характеризующимся евнухоидизмом и бесплодием, имеется женский половой хроматин, отсутствующий у нормального мужчины. Естественно, что цитологи применили к исследованию хромосомного комплекса при данном заболевании разработанные к этому времени очень совершенные методы изучения хромосомного комплекса человека.

Изучение хромосомного комплекса у больных с синдромом Клайнфельтера (рис. 33 и 34) привело

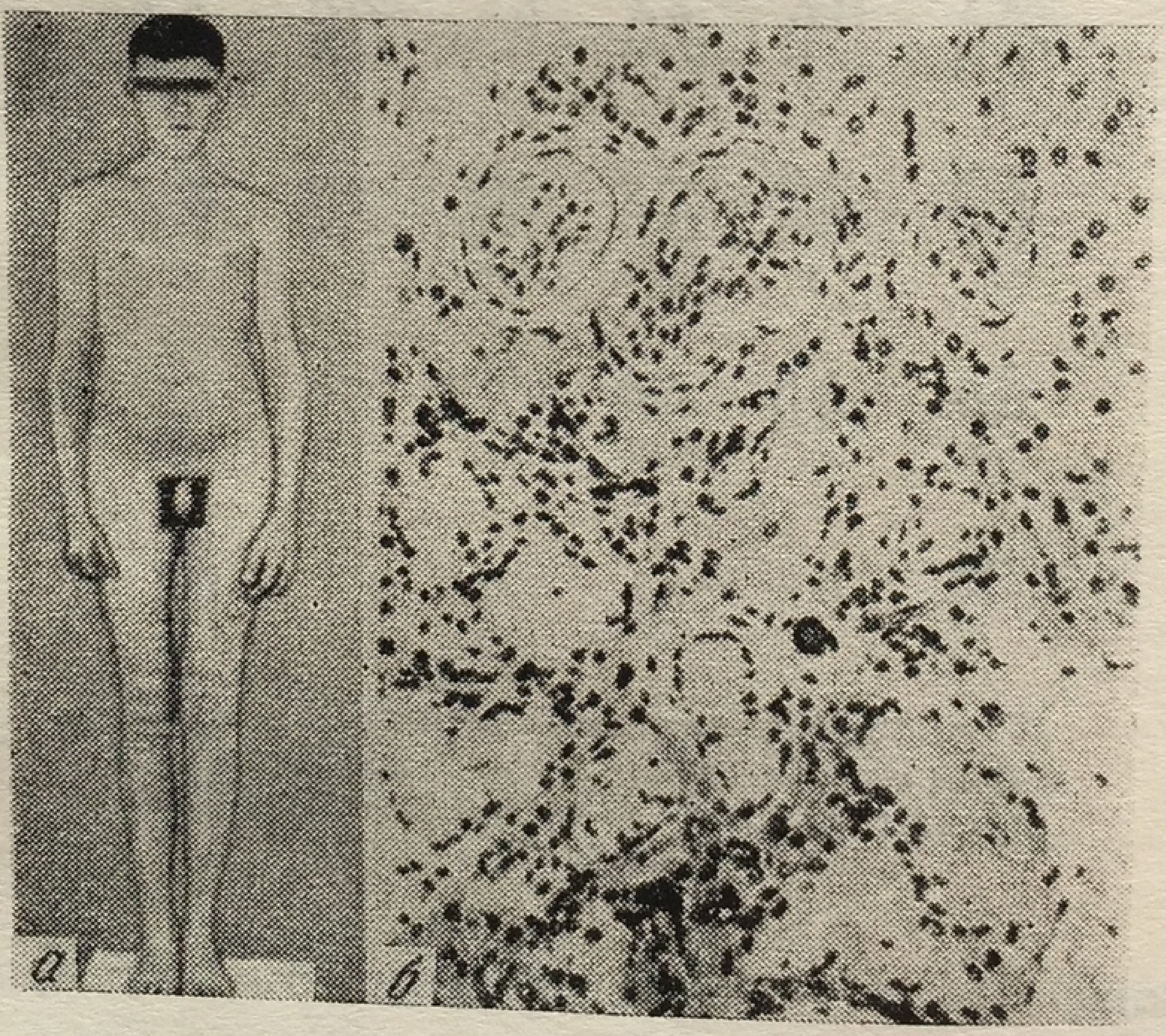


Рис. 33. Юноша 15 лет с синдромом Клайнфельтера и типичной гистопатологией семенников. Часть семенных канальцев полностью гиалинизирована, часть содержит лишь клетки Сертоли (по Барру).

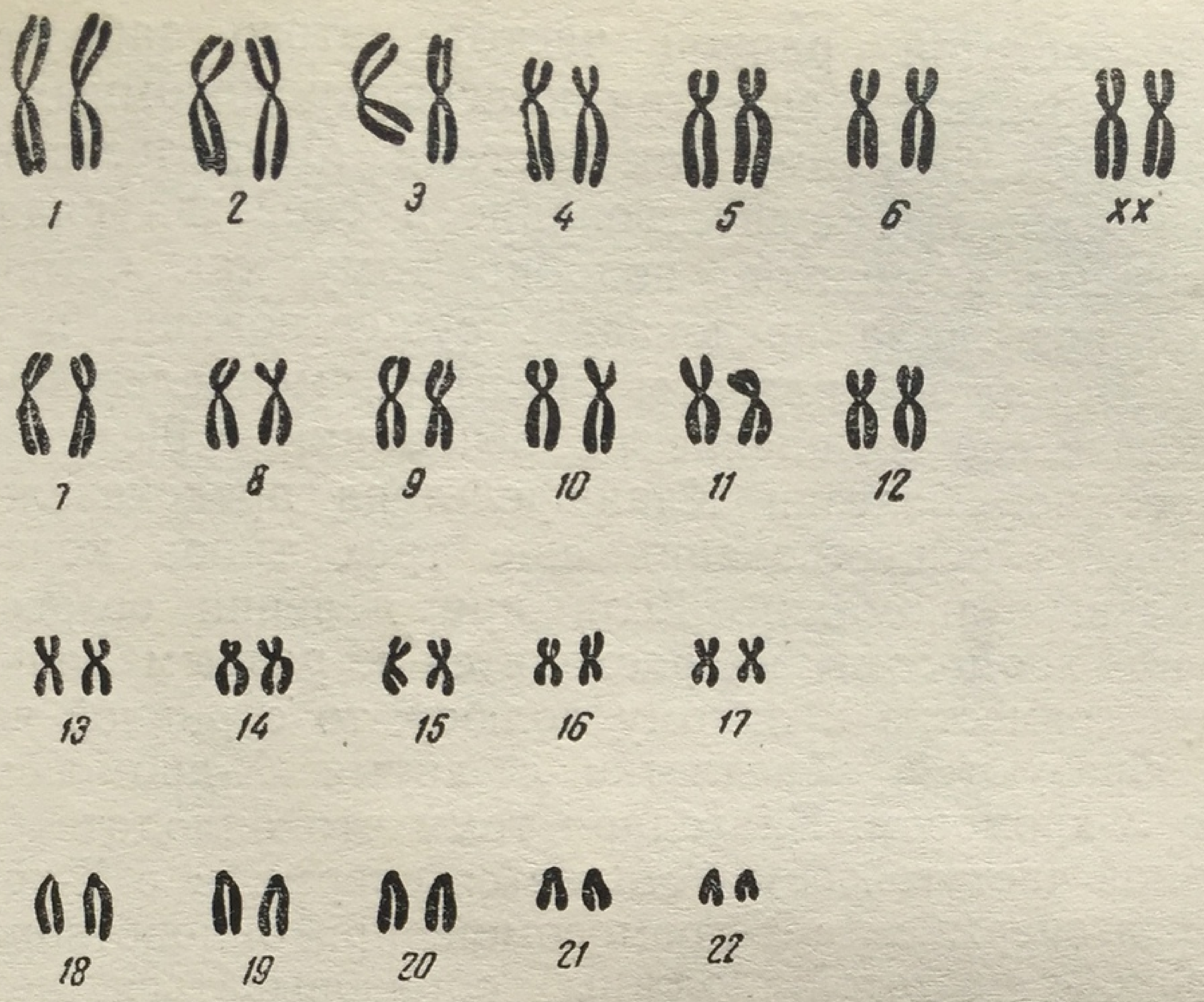


Рис. 34. Хромосомный комплекс при синдроме Клайнфельтера (XXY) (по Бергману и др.).

к обнаружению у них аномального хромосомного комплекса: имеется 47 хромосом вместо нормальных 46; вместо характерных для мужчины одной X-хромосомы и одной Y-хромосомы или двух X-хромосом, характерных для женщины, имеются две X-хромосомы и одна Y-хромосома (Jacobs, Strong, 1959). Больные с синдромом Клайнфельтера характеризуются высоким ростом, длинными конечностями, гипогонадизмом, склерозирующей дегенерацией семенных канальцев, вялостью, инертностью, умственной отсталостью. Группа цюрихских исследователей во главе с Прадером (Prader et al., 1958), обследовав учеников специальных классов для отстающих, обнаружила среди них несколько мальчиков с синдромом Клайнфельтера и после соответствующих расчетов установила, что частота синдрома Клайнфельтера среди мужчин составляет около 0,1%.

Цитогенетическое мышление, которое логически выводит наличие лишней половой хромосомы во всех клетках организма больных с синдромом Клайнфельтера из нерасхождения половых хромосом в гамете, показывает, что наряду с этой хромосомной болезнью и притом с частотой, равной частоте этого заболевания, должно возникать еще три класса хромосомных аберрантов. Подобно тому как система Менделеева позволила предсказать существование и свойства ряда еще неоткрытых элементов, подобно тому как астроматематика позволила предсказать существование и место еще неоткрытой планеты Нептун, менделевское цитогенетическое мышление на основании существования хромосомной болезни Клайнфельтера предсказало неизбежность существования еще трех типов конституциональных аномалий. Если при делении созревания половые хромосомы не расходятся к разным полюсам, а идут совместно к одному полюсу, то с равной частотой образуются яйцеклетки с двумя X-хромосомами и без X-хромосом. Благодаря тому что оплодотворение с равной частотой осуществляется спермием с X-хромосомой и спермием с Y-хромосомой, при оплодотворении с равной частотой должны образовываться четыре класса зигот: XXY, X, XXX и Y (табл. 31).

Таблица 31

Спермии Яйцеклетки	X	Y
XX O	XXX XO	XXY YO

Последний класс, у которого вовсе отсутствует X-хромосома, по многим априорным соображениям нежизнеспособен, тогда как конституциональное заболевание, характеризующееся хромосомным комплексом XO и наличием 45 хромосом вместо 46, было быстро обнаружено,— этот комплекс найден у женщин с синдромом Тернера—Шерешевского[1]. Синдром проявляется в малом росте, медленном половом развитии, дисгенезии гонад, аменорее, pterigium colli, бесплодии. Девочка с этим конституциональным типом и резко выраженным pterigium colli показана на рис. 35, а девушка 16 лет с этим синдромом— на рис. 36. Гистологическое строение ткани яичника при дисгенезии гонад дано на рис. 36 справа. Хромосомный комплекс при синдроме Тернера приведен на рис. 37.

---

[1] Этот синдром впервые описан Н. А. Шерешевским в 1925 г.; впоследствии описан Тернером (Turner H. H., 1938). Большинство зигот XO гибнет на поздних стадиях эмбриогенеза.

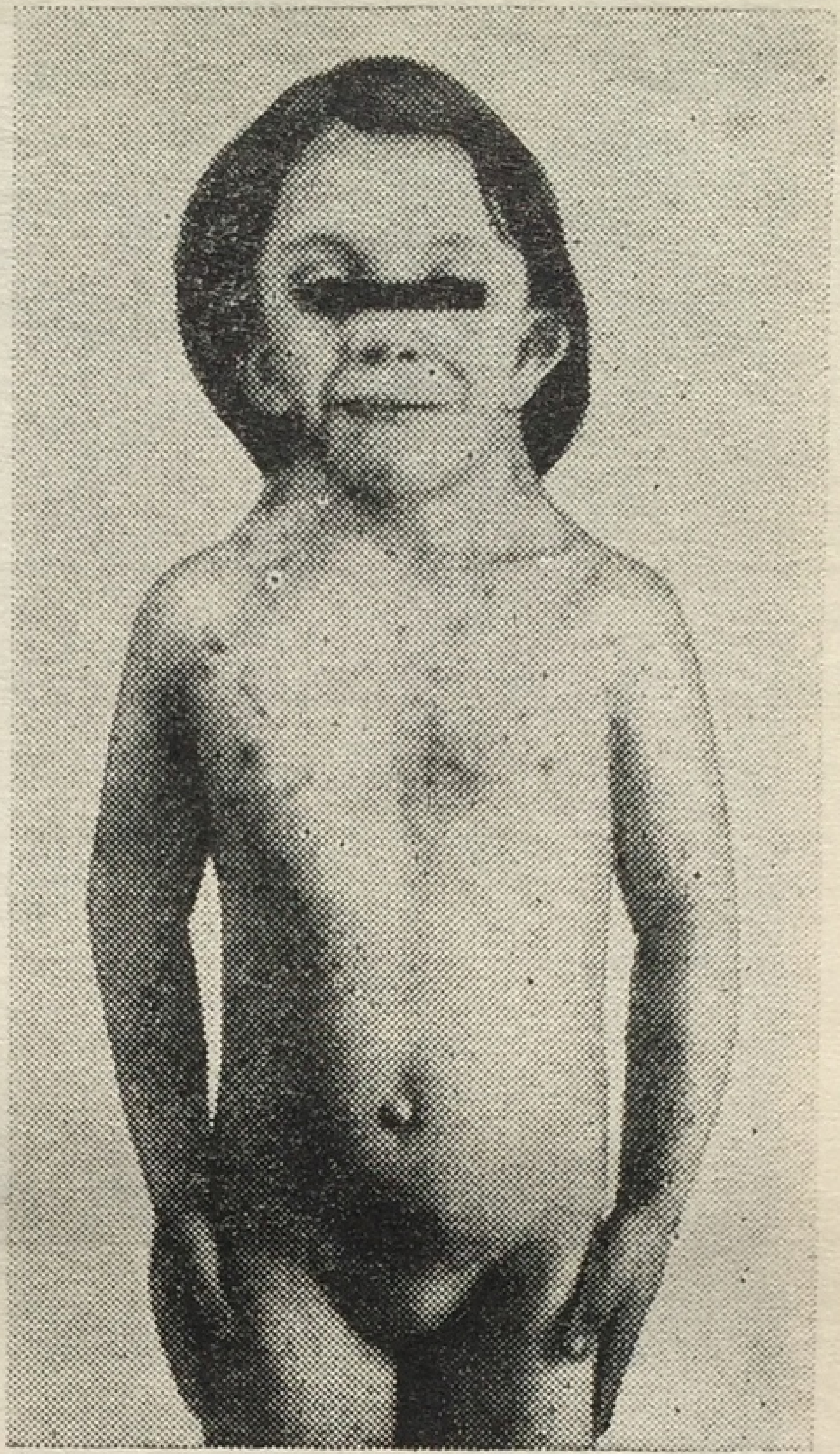


Рис. 35. Девочка с очень резко выраженным синдромом Тернера—Шерешевского и pterigium colli (по Лелонгу и др.).

У женщин с типичным синдромом Шерешевского — Тернера отсутствует характерный для нормальных женщин половой хроматин. Последняя конституциональная аномалия, предсказываемая по табл. 31, должна иметь три X-хромосомы, всего 47 хромосом. Женщины с таким хромосомным комплексом были обнаружены группой Джекобс (Jacobs P. A. et al., 1959). Эта конституциональная аномалия, получившая название трисомия-X, чрезвычайно изменчива в своем проявлении, но обычно характеризуется недоразвитием яичников, гипоплазией матки, бесплодием и умственной отсталостью. Однако известны и женщины с трисомией-X вполне плодовитые, а также вполне нормальные в интеллектуальном отношении. Идиограмма женщины с трисомией-X приведена на рис. 38. Женщина с трисомией-X, со вторично-половыми признаками, нормализованными гормонотерапией, показана на рис. 39. У женщин с синдромом трисомии-X во многих клетках имеется не одно хроматиновое тельце, а два (рис. 40).

В дальнейших массовых исследованиях огромную диагностическую помощь оказал чрезвычайно простой диагностический прием — анализ полового хроматина. Как уже упоминалось, половой хроматин отсутствует в клетках у нормальных мужчин (XY) и у женщин с синдромом Тернера (X), он имеется в ординарном количестве у нормальных женщин (XX) и у мужчин с синдромом Клайнфельтера (XXY), тогда как у женщин с трисомией (XXX) во многих клетках имеется два хроматиновых тельца. Эмпирическое правило, по которому максимальное число хроматиновых телец в

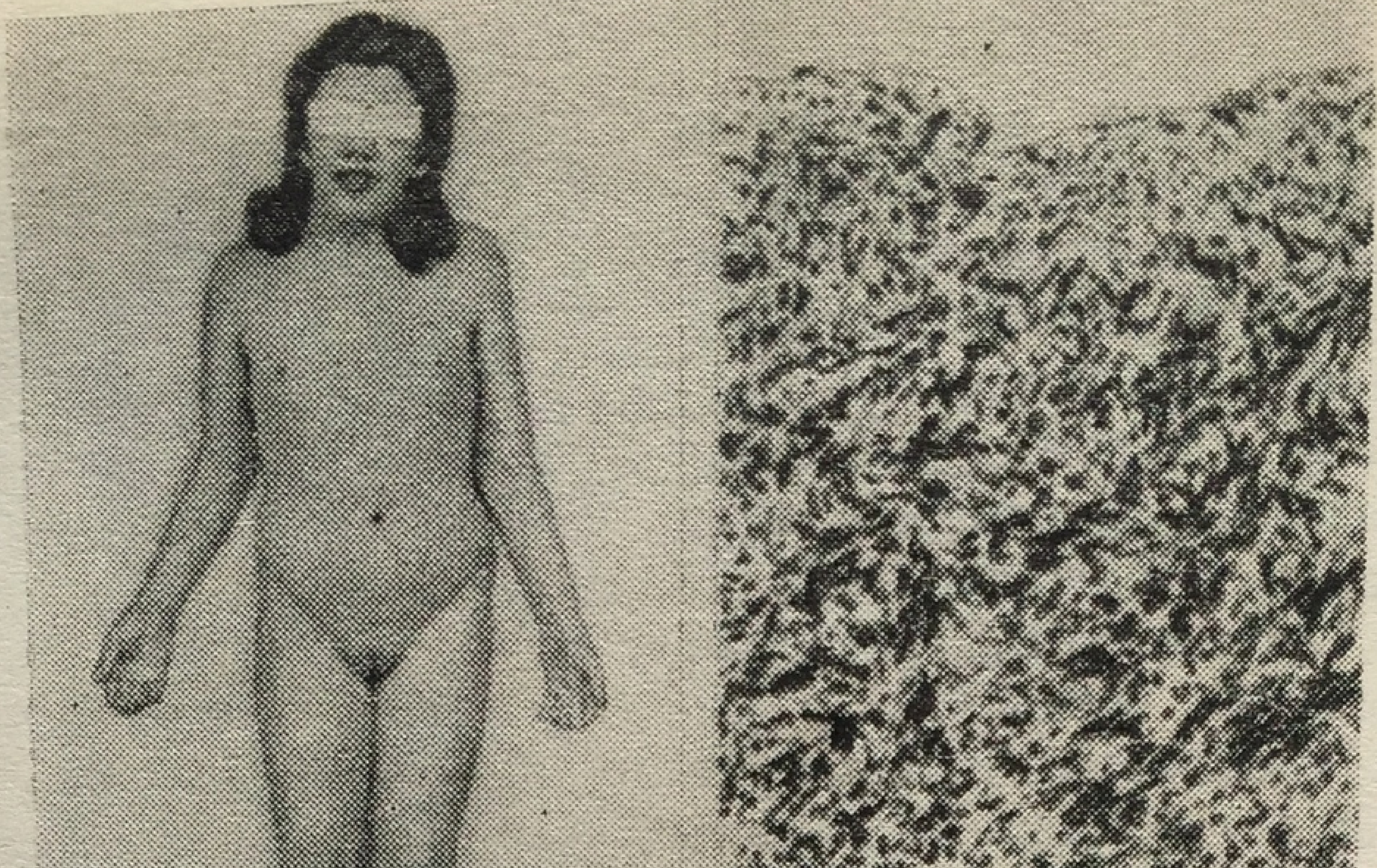


Рис. 36. Девушка, 16 лет, с синдромом Тернера—Шерешевского и типичной гистопатологией гонад (по Барру).

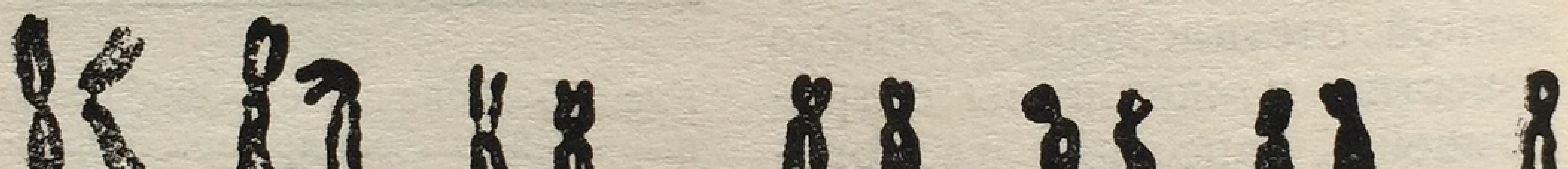


Рис. 37. Идиограмма девушки с синдромом Тернера—Шерешевского. Одна X-хромосома, Y-хромосома отсутствует (по Тхио и др.).

клетке ра
сом мину
дилось, н
жены же
X-хромос
мужчины
ным синд
тера, име
деляющей
Y-хромос
X-хромос
XXXXY):
мулой X
с двумя
нами, му
с четыр
имели кл
выми хро
избыток
выраженн
нальных
идиотию.

Несмо
этой зако
щуюся ле
ния тем,
X-хромос
а все ос
мы прини
исхожден
вался сов

Так, В
самка им
вой хрома

Функц
установле
et al., 196
лось бы,
должны
минируем
дающие т
ферменты
у обоих

клетке равно числу X-хромосом минус единица, подтвердилось, когда были обнаружены женщины с четырьмя X-хромосомами (XXXX) и мужчины с резко выраженным синдромом Клайнфельтера, имеющие, кроме определяющей мужской пол Y-хромосомы, три или четыре X-хромосомы (XXXY и XXXXY): мужчины с формулой XXXY имели клетки с двумя половыми хроматинами, мужчины и женщины с четырьмя X-хромосомами имели клетки с тремя половыми хроматинами. Большой избыток X-хромосом, помимо выраженных конституциональных аномалий, вызывает идиотию.

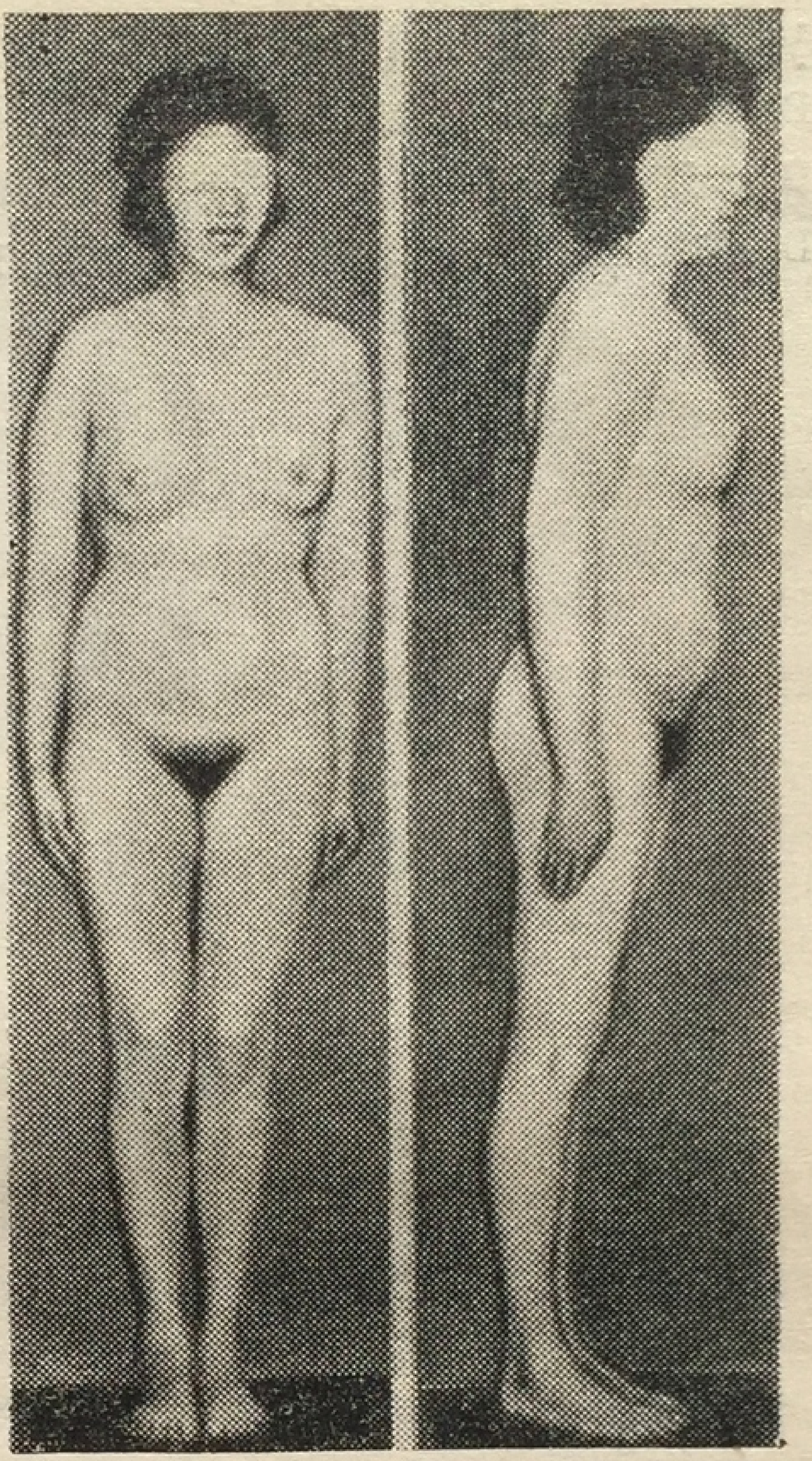


Рис. 38. Женщина **с X-трисомией** после гормонального лечения, вызвавшего нормализацию вторичных половых признаков.

Несмотря на простоту этой закономерности и кажущуюся легкость ее объяснения тем, что в клетке одна X-хромосома функционирует, а все остальные X-хромосомы принимают вид хроматинового тельца, вопрос о происхождении и функции хроматинового тельца долго оставался совершенно неясным.

Так, В. Я. Азарова (1961) показала, что у птиц (где самка имеет комплекс XY, самец XX) содержат половой хроматин женские клетки, а не мужские.

Функциональное значение полового хроматина было установлено лишь в работе Бейтлера и др. (Beutler et al., 1962), открывающей новую главу генетики. Казалось бы, что женщины, обладая двумя X-хромосомами, должны синтезировать вдвое больше ферментов, детерминируемых генами X-хромосомы, чем мужчины, обладающие только одной X-хромосомой; но на самом деле ферменты X-хромосомного происхождения содержатся у обоих полов в одинаковом количестве. Вместе с тем у женщин лишь одна из двух X-хромосом ведет себя в клетках сомы подобно всем аутосомам, находясь в вытянутом, физиологически активном состоянии в профазе и интерфазе, тогда как другая X-хромосома

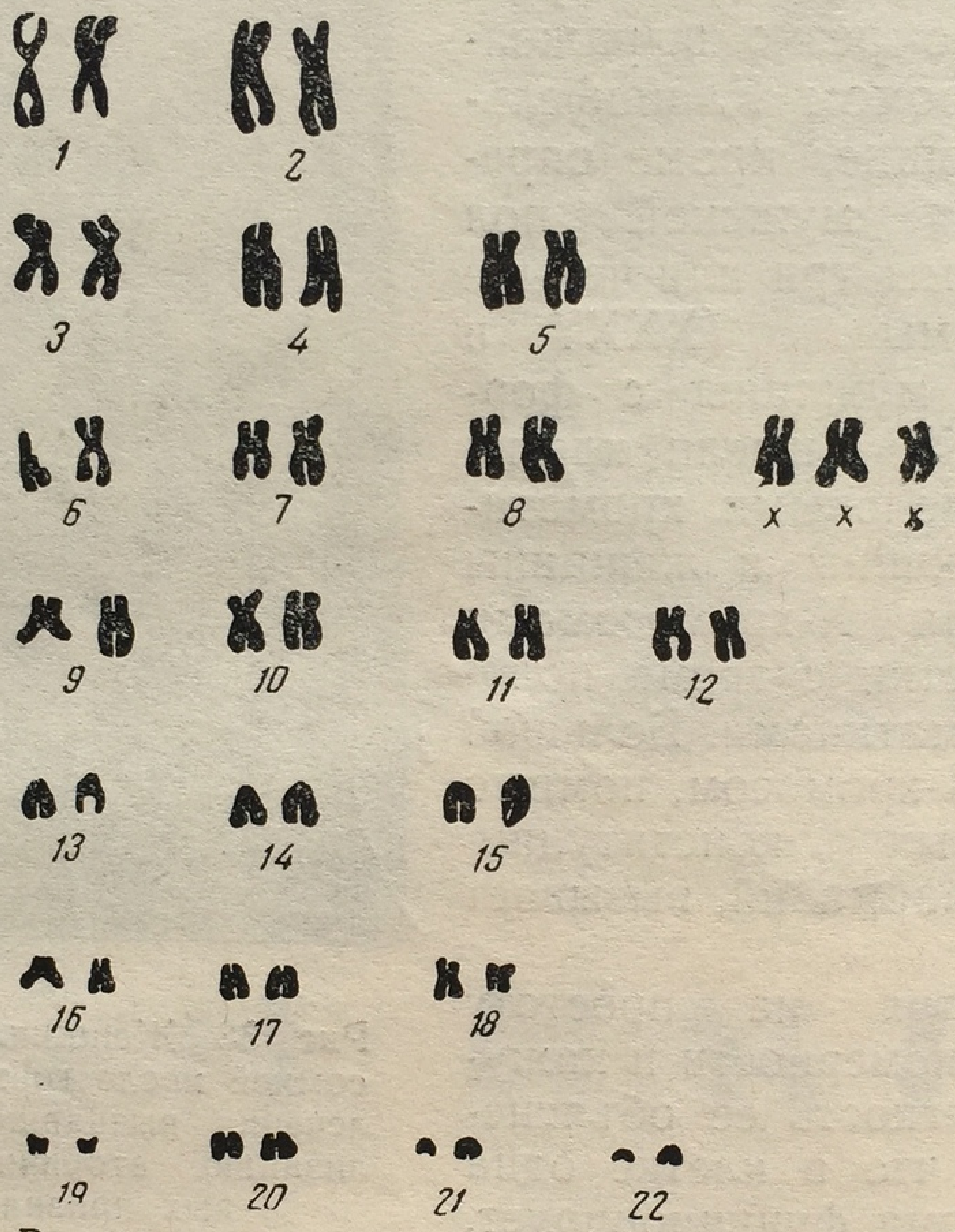

1
2
3
4
5
6
7
8
x
x
x
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

Рис. 39. Идиограмма женщин с тремя X-хромосомами (по П. Джекобс и др.).

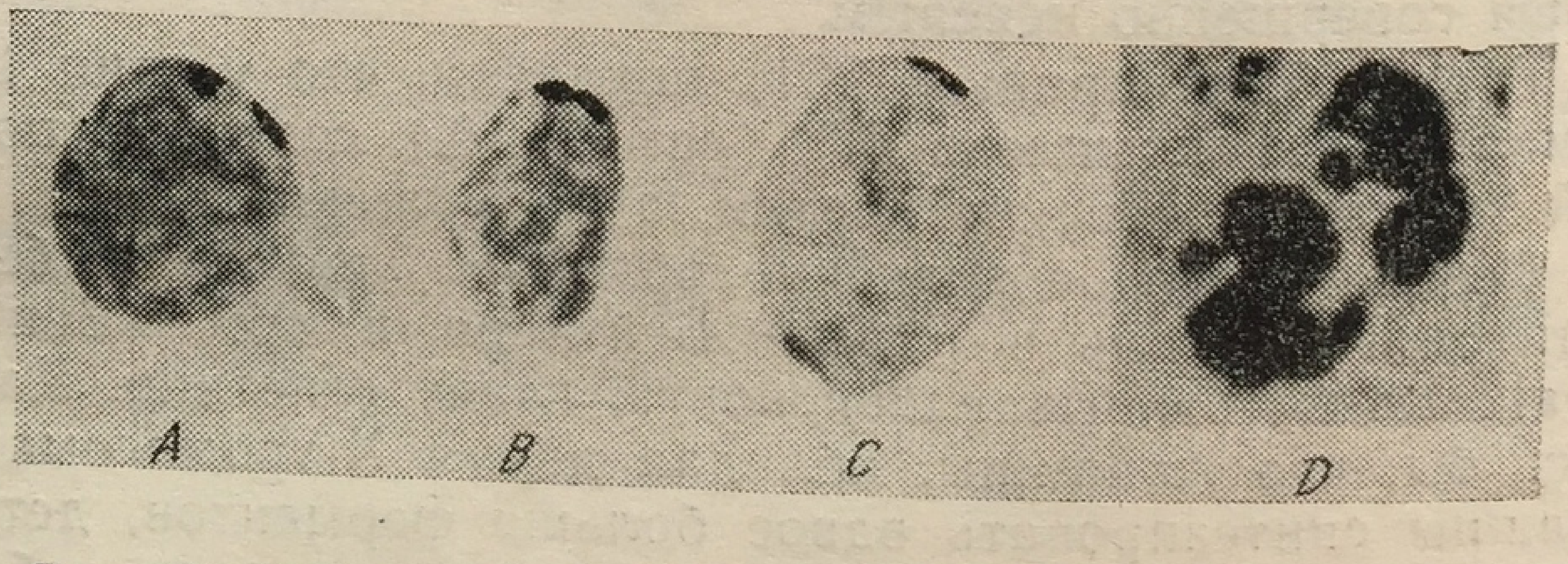


Рис. 40. Клетки из слизистой рта женщины с X-трисомией (*A*, *B*, *C*, *D*). Видно два половых хроматина. Соответственно в сегментированном лейкоците обнаруживаются две барабанные палочки (из Барра).

принимает конденсированную, физиологически инактивную форму полового хроматина.

Возможность, что физиологически инактивную форму полового хроматина во всех клетках организма одинаково принимает только Х-хромосома отцовского происхождения или только материнского происхождения, совершенно исключается фактами сцепленного с полом наследования. Следовательно, организм мозаичен — в части клеток функционирует Х-хромосома материнского происхождения, в части клеток — отцовского. Исходя из этих соображений, авторы исследовали популяцию эритроцитов женщин, гетерозиготных по сцепленному с полом гену глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов. Воздействуя на эту популяцию ацетилфенилгидразином, они установили, что популяция состоит из смеси нормальных и мутантных клеток, и, следовательно, в части эритроцитов активен нормальный ген, в части — ген мутантный. Эти данные, показывающие, что в кровотворной клетке женщины активна лишь одна из двух Х-хромосом, объясняют не только функциональное значение образования полового хроматина как аппарата временной инактивации одной из Х-хромосом, но и относительно малую вредность для жизнеспособности наличия добавочных Х-хромосом: у женщин XXX, XXXX и у мужчин XXXY, XXXXY.

При определении числа половых хроматинов в клетках получают надежные данные о наличии или отсутствии аномального хромосомного комплекса, что позволяет четко отдифференцировать больных с хромосомной этиологией аномалий половой системы от больных с первично эндокринной этиологией этих аномалий.

Техника изучения полового хроматина по мазкам полости рта очень проста, хотя требует практики. Ниже мы приводим ее по описанию Сандерсон (Sanderson, 1960): «Для быстрого определения ядерного пола по мазкам полости рта можно применить метод ацетоорсеиновых давленных препаратов. Для выявления ядерного пола можно употреблять ацетоорсеин, широко используемый для окрашивания хромосом. Уксусная кислота (45%) фиксирует клетки, а орсеин (1% синтетический) очень ярко окрашивает половой хроматин, который таким методом можно увидеть через 30 секунд после получения мазка от пациента; придавливание уплощает ядро, что облегчает их рассмотрение. Главное преимущество метода — быстрота не только получения, но и анализа препарата. Метод вполне надежен, а препараты можно в случае необходимости превратить в постоянные, полностью или почти полностью сохраняя все клетки. Орсеин выделяет и тонкие структуры; в клетках мужских можно видеть на ядерной оболочке тельце в виде тонкого полумесяца, меньшее, чем половой хроматин у женщин. Значение этой находки еще не установлено. Метод можно использовать для определения ядерного пола у больших групп населения и для срочной информации клиницистов при лечении больных».

В одном из следующих сообщений Сандерсон указывает, что этот метод позволяет изготовить за час около 250 препаратов (1961).

Если обнаруживается аномальное состояние полового хроматина или такое, которое не соответствует паспортному полу обследуемого, то больной может быть подвергнут гораздо более трудоемкому детальному кариологическому анализу.

Проведено несколько массовых обследований полового хроматина как среди обычного населения, так и среди лиц, находящихся в психоневрологических больницах.

Основные данные обследований мальчиков, сведенные Израэльсоном и Тейлором (Israelson, Taylor, 1961) и пополненные данными Маклина и др. (Maclean, et al., 1961,) приведены в табл. 32.

Таким образом, у младенцев европейского происхождения частота аномалий половых хромосом составляет около 0,3%; однако (Субрай и Пробхакер (N. Subray, N. Prabhaker, 1962) в Индии не обнаружили ни одной аномалии полового хроматина среди 2058 мальчиков и 1832 девочек младенческого возраста. Возможно, что отсутствие нерасхождений хромосомом объясняется очень молодым возрастом матерей в Индии.

Таким образом, частота хроматинположительных мальчиков (синдром Клайнфельтера) весьма значительна. Гораздо менее точна статистика синдромов Шерешевского — Тернера и трисомии-X. Пока наиболее надежны по точности обследования населения данные

Таблица 32

Данные о частоте обнаружения женского полового хроматина у мальчиков (преимущественно субнормальных)[1]

Общий умственный уровень обследованных детей	Авторы	Место обследования	Число обследований	Число хроматин-положительных	Процент
Высокий	Прадер и др. 1958, 1959	Швейцария	390	0	0
Обычное население	Мур, 1959	Виннипег	1 911	5	0,26
То же	Маклин, 1961	Эдинбург	3000	10	0,33
Школы для отстающих	Прадер и др., 1958	Цюрих	333	8	2,4
То же	Смит, 1959	Глазго	663	8	1,2
» »	Израэльсон и Тейлор	Лондон	1 556	7	0,45
» »	Корнвелль	Коннектикут	409	3	0,73
Тяжелая умственная дефективность (идиотия)	Ла Шапель	Финляндия	342	3	0,88
	Мозиер и др.	Калифорния	1 252	10	0,80
	Барр	Онтарио	1 506	11[1]	0,86
	Смит	Мериленд	916	7[2]	0,98

[1] и 2 случая XXXXY.
[2] и 2 случая XXXY.

Маклина и др., которые среди 3000 обследованных эдинбургских девочек обнаружили одну с хроматин-отрицательными клетками (синдром Тернера) и 4 девочки с клетками, содержащими два половых хроматина (трисомия-X). Обследуя контингенты женщин со слабыми умственными дефектами, он обнаружил среди 1334 женщин 9 с двойным половым хроматином. Причины, вследствие которых девочки с синдромом Шерешевского — Тернера или трисомией-X обнаруживаются значительно реже мальчиков с женским половым хроматином, пока не ясны — популяционные исследования не настолько широки, чтобы можно было прийти к точному решению.

---

[1] Эти данные впоследствии подтвердились на очень большом материале (более 35 тыс. обследованных, см. обзор Raphael T., Show M. W., 1963).

Метод кариологического анализа радикально изменил диагностику синдрома Шерешевского — Тернера, очень изменчивого морфологически и эндокринно-физиологически; известны женщины с 45 хромосомами и комплексом ХО, но плодовитые, а также имеющие нормальное умственное развитие. Ленц (Lenz W., 1959) указал, что из 667 женщин с диагностированным клинически синдромом Шерешевского — Тернера только у 515 отсутствовал половой хроматин, т. е. имелась конституция ХО.

Оказалось, что женщины, имеющие половой хроматин, но клинически относившиеся в свое время к обладательницам синдрома Шерешевского — Тернера, почти всегда имеют нормальный рост, а характерные для настоящего синдрома Шерешевского — Тернера скелетные аномалии отсутствуют. «Псевдотернеровские» заболевания в большинстве случаев носят семейный характер [Барр (Barr, 1959)]; часть этих случаев обусловлена наследственной ферментативной блокадой образования одного из гормонов, регулирующих развитие половой системы.

Гетерогенным оказался и контингент больных с синдромом Клайнфельтера: формула XXY обнаружена далеко не у всех больных, которым этот диагноз ставился в прошлом. Причиной длительного объединения болезней разной этиологии является то, что дальнейшее развитие признаков пола, первично детерминируемого хромосомным комплексом, требует последующего воздействия соответствующих гормонов, образуемых гонадами. Однако еще на эмбриональной стадии функция этих гонад может изменяться в результате наследственных и ненаследственных аномалий гормональной системы.

Конституциональное заболевание трисомия-X оказалось чрезвычайно изменчивым по своей природе. Первые исследования показали, что женщины с этим синдромом часто имеют резко выраженное слабоумие, недоразвитие яичников, гипоплазию матки и бесплодие. Это привело к широким кариологическим обследованиям умственно отсталых женщин, находящихся в специальных больницах. Действительно, Фразер и др. (Fraser et al., 1960), обследовав клетки эпителия рта у 595 женщин в психиатрической больнице, обнаружили, что у 4 из них (0,7%) 33—55% ядер имеют один половой хроматин, 25—33% — два половых хроматина. У всех при коэффициенте интеллигентности в пределах 38—50 было найдено 47 хромосом, в том числе XXX, однако менструальный цикл оказался вполне нормальным. Стюарт и Сандерсон (Stewart, Sanderson, 1960) описали слабоумную женщину с комплексом XXX, имеющую четырех нормальных сыновей; в дальнейшем 47 хромосом с комплексом XXX были обнаружены у одной высокоинтеллигентной женщины с высшим образованием.

Для правильного понимания значения хромосомных аномалий в эмбриопатиях человека фундаментальное значение имеет тот факт, что по осторожной оценке в среднем один младенец на 600—700 имеет ту или иную аномалию полового хроматина. Это приблизительно соответствует порядку частоты синдрома Клайнфельтера среди мужчин, которую нужно утроить, чтобы получить вероятную суммарную частоту хромосомных болезней, вызываемых нерасхождением половых хромосом.

Так как $^1/_4$ аберрантных зигот (Y) погибает бесследно на ранних стадиях эмбриогенеза, это значит, что средняя частота нерасхождения половой хромосомы в гаметогенезе составляет около 0,25%.

Следовательно, в СССР несколько сотен тысяч человек пожизненно страдает одной из трех болезней, вызываемых ненормальным набором половых хромосом. Как правило, лечение, если оно и производилось, велось с полным игнорированием истинной этиологии заболевания. Необходимо срочно внедрять метод диагностики посредством определения полового хроматина в мазках слизистой рта в практику наших клинических лабораторий. В первую очередь следует проводить исследования больных с различными «эндокринопатиями» половой системы. Анализ можно делать и у новорожденных (с 4-дневного возраста). Значительно более трудоемко, но тоже вполне доступно для многих клинических лабораторий определение кариологического пола по полиморфноядерным лейкоцитам. У женщин в значительной части ядер лейкоцитов при увеличении в 3—5 тыс. раз обнаруживаются так называемые «барабанные палочки», отсутствующие в лейкоцитах мужчин. Наличие барабанных палочек свидетельствует о том, что в клетке содержится не менее двух X-хромосом, тогда как отсутствие их — о наличии лишь одной X-хромосомы (детали см. ниже).

3. РАСКРЫТИЕ ХРОМОСОМНОЙ ЭТИОЛОГИИ БОЛЕЗНИ ДАУНА

В ряде исследований выяснилось, что трисомность и моносомность по разным хромосомам набора вызывают разные конституциональные изменения. Например, у дурмана, имеющего 12 пар хромосом, известно двенадцать различных типов, имеющих каждый 25 хромосом вместо 24, но трисомных по разным хромосомам набора. Очевидно, трисомия по одной из 22 аутосом должна дать 22 разных типа трисомных конституциональных заболеваний. Моносомия по одной из 22 аутосом должна дать 22 типа других конституциональных заболеваний.

Естественно, что сразу после раскрытия хромосомной этиологии группы конституциональных аномалий половой системы и роли в этих заболеваниях аномального набора половых хромосом цитогенетические исследования были направлены на изучение кариологии других конституциональных заболеваний. Почти одновременно в 1959 г. французские (Lejeune et al., 1959), английские (Jacobs et al., 1959), затем скандинавские, североамериканские и японские исследователи обнаружили, что при синдроме Дауна, болезни, характеризующейся идиотией и целым комплексом конституциональных аномалий, имеет место трисомия по очень маленькой хромосоме № 21 (рис. 41, 42).

Точность цитогенетических предсказаний характеризуется тем, что у мальчика с двойной аномалией, синдромом Клайнфельтра и болезнью Дауна соответственно ожиданиям обнаружилось 48 хромосом вместо 46—хромосомный комплекс XXY и трисомия по хромосоме № 21, т. е. лишняя половая хромосома и лишняя хромосома № 21 (рис. 43). В скором времени было обнаружено еще несколько таких двойных аномалов с синдромами Дауна и Клайнфельтера, с 48 хромосомами, лишней хромосомой № 21 и хромосомным комплексом XXY.

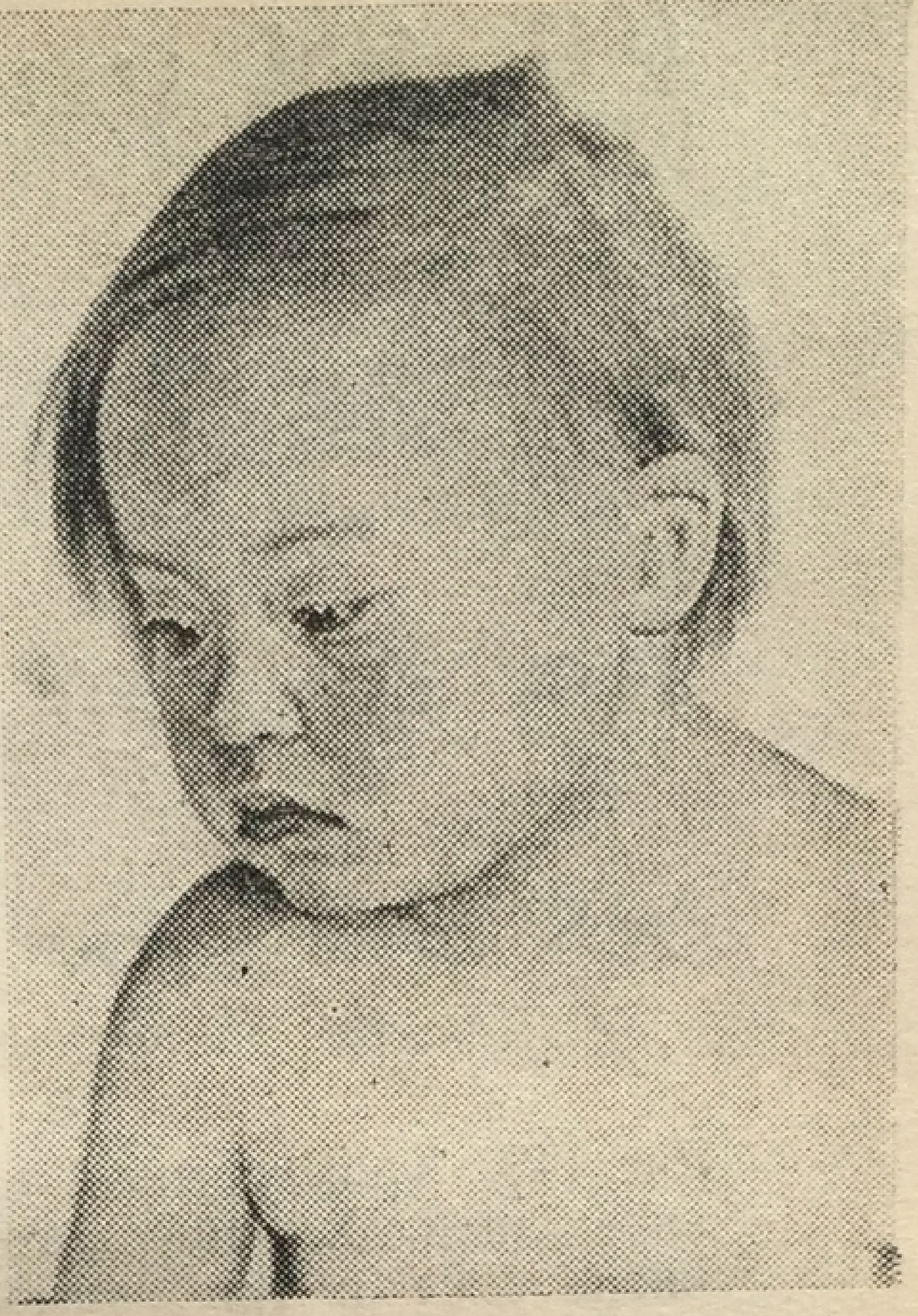


Рис. 41. Ребенок с болезнью Дауна (по Фогелю).

Болезнь Дауна четко диагностируется с первых лет жизни и по частоте этого синдрома среди младенцев имеются обширные статистические данные, из которых являются наиболее надежными: Беолькини (Beolchini, 1959) по Милану (0,17%), Бьюкенена (Buchanan, 1961) по Бирмингему (0,169%). Пенроз (Penrose, 1961), ссылаясь на различных исследователей, дает цифру 0,13% для Ливерпуля, 0,16% для Чикаго, 0,15% для Лондона, 0,13% для Дании, 0,14% для Австралии.

По данным Ханхарта (Hahnnart, 1960), обследовавшего 800 больных с синдромом Дауна, средний возраст матерей при рождении детей с этим заболеванием составлял 35$^1/_2$ года.

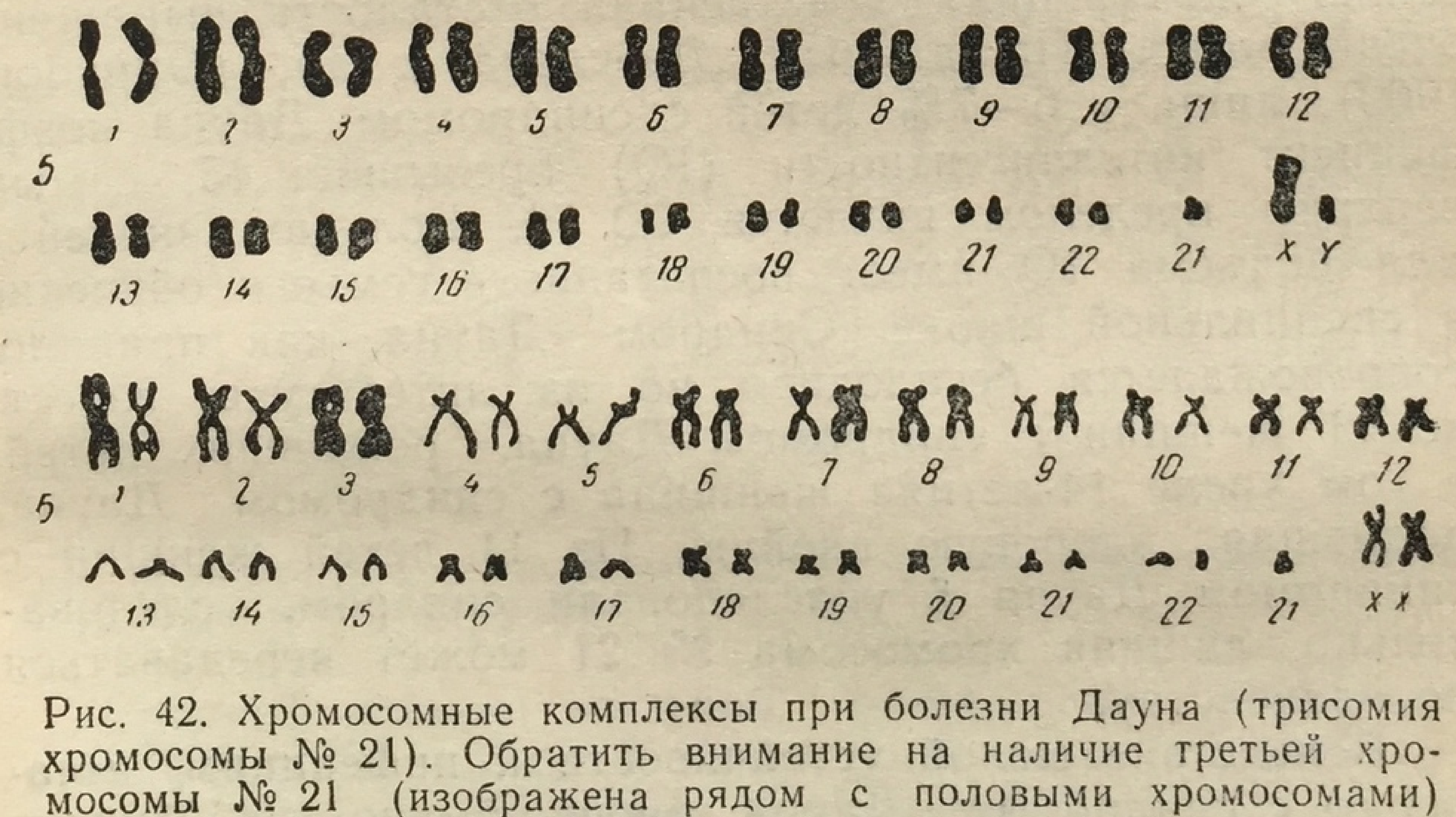


Рис. 42. Хромосомные комплексы при болезни Дауна (трисомия хромосомы № 21). Обратить внимание на наличие третьей хромосомы № 21 (изображена рядом с половыми хромосомами) (из Макино и др.).

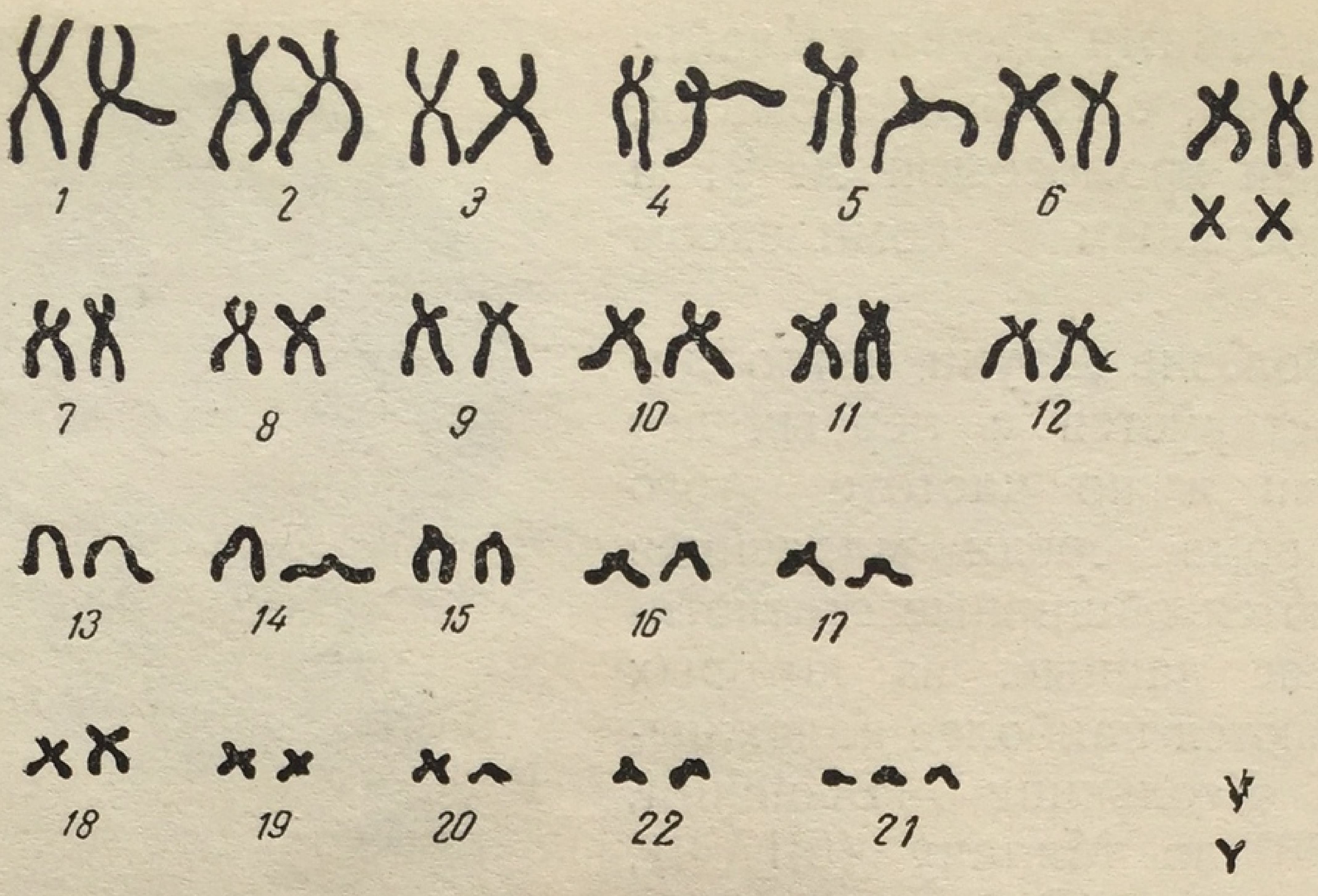


Рис. 43. Хромосомный комплекс мальчика с двойной аномалией, Клайнфельтер—Даун. 48 хромосом, в том числе XXY и три хромосомы № 21 (по Форду и др.).

Таким образом, около 0,15% младенцев имеет синдром Дауна. Этот синдром проявляется очень характерно. Больной имеет маленькую голову, узкие глазные щели, плоское лицо с выступающими скуловыми дугами, маленький пуговчатый нос, толстый «географический» язык; рот обычно полуоткрыт. Больные производят впечатление очень неуклюжих, несмотря на резко повышенную подвижность суставов и пристрастие к сидению «по-турецки». Умственная отсталость выражена очень резко. По данным Дэнсдона и др. (Dunsdon, 1960), лишь у 6—7% детей с синдромом Дауна коэффициент интеллигентности (IQ) превышает 45; самым верхним пределом является IQ 70. Большое значение для подъема IQ имеет воспитание в семье и обучение в специальной школе. Синдром Дауна, как правило, сопровождается бесплодием, но из литературы известно 11 женщин с синдромом Дауна, рожавших детей, в том числе 14-летняя женщина с синдромом Дауна, родившая здоровую двойню. Из 11 детей женщин с синдромом Дауна 5 унаследовали синдром, следовательно, лишняя хромосома № 21 может передаваться по наследству.

Вследствие малой устойчивости к инфекциям младенцы с синдромом Дауна имели обычно небольшую продолжительность жизни, чем и объясняется относительная редкость синдрома среди взрослого населения. Положение постепенно меняется с внедрением сульфаниламидов и антибиотиков, которые спасают жизнь малорезистентным больным. Уже с 1939 по 1947 г. средняя продолжительность жизни при болезни Дауна увеличилась с 9 до 15 лет. Гудмен и Тизард (Goodman, Tizard, 1962) установили, что частота больных с синдромом Дауна с 1929 г. по настоящее время повысилась в Англии почти в 4 раза, тогда как частота больных с другими формами идиотии и имбецильности снизилась почти на $^1/_3$. Само заболевание, в частности идиотизм, пока лечению поддается слабо (Русских В. В., 1963). Таким образом, проблема профилактики синдрома Дауна приобретает очень большое значение.

Частота синдрома Дауна у младенцев резко увеличивается с возрастом матери. Имеющиеся в литературе данные приведены в табл. 33.

Таблица 33

Зависимость частоты болезни Дауна у младенца от возраста матери при его рождении

Возраст матери[1] (годы)	Частота болезни Дауна среди новорожденных (в %)		Число младенцев с болезнью Дауна						
	Пенроз (1954), Англия	Беолькини (1959), Милан	Струцковская (1931) Киев	Шеер (1927), Голландия	Бенда (1948) США	Стотт (1961), Глазго	Жерар Лефевр и др. (1953) Северная Франция	Кальб (1957), Мюнхен	Ленц и др. (1959), Гамбург
15—19	0,03	0,04	3	1	4	9	1	—	6
20—24	0,04	0,02	19	18	26	71	7	24	24
25—29	0,04	0,08	20	37	29	112	18	23	36
30—34	0,11	0,13	19	35	48	158	13	39	35
35—39	0,33	0,42	25	83	84	223	23	69	54
40—44	1,24	1,2	15	106	56	171	32	40	63
45 и свыше	3,12	—		35	8	—	3	5	7

Средний возраст матерей, рождающих младенцев с болезнью Дауна, на 6—8 лет превышает средний возраст матери, рождающей нормального ребенка. Более

---

[1] У некоторых авторов возрастные группы отклоняются на год от указанных в этой графе.

40% младенцев с болезнью Дауна, по английским, немецким и советским данным, родились у матерей старше 40 лет.

По данным Новаковского и др. (Nowakowski et al., 1960), средний возраст матерей ко времени рождения детей с синдромом Клайнфельтера — 36 лет; по данным Нирмана и Шеллера (Niermann, Schoeller, 1960), — $33\frac{1}{2}$ года. Повышен возраст матерей, рождающих младенцев с трисомией-X и мозаиков, но наблюдений не очень много и, кроме того, синдромы Клайнфельтера и Шерешевского — Тернера у младенцев обусловливаются нерасхождением хромосом не только у матери, но и у отца. Бойер и др. (Boyer et al., 1961) на 63 больных с синдромом Шерешевского — Тернера определили, что средний возраст матери при рождении больного ребенка составляет 25,4 года, отца — 27,7 года, что соответствует среднему возрасту родителей при рождении нормальных детей.

Таким образом, возраст родителей не оказывает сильного влияния на частоту рождения младенцев с этим синдромом. Не исключено, например, что при нерасхождении X-хромосом у пожилых матерей X-хромосомы чаще остаются в яйцеклетке и реже уходят в направительное тельце. Слатер (Slater, 1962) находит, что средний возраст 40 матерей, родивших младенцев с синдромом Шерешевского — Тернера (29 лет), и 25 матерей младенцев с синдромом Клайнфельтера (30,8 года) лишь незначительно превышает средний возраст матерей, родивших нормальных детей ($28\frac{1}{2}$ года). По-видимому, старение организма вообще приводит к повышению частоты нерасхождения хромосом. Например, обнаружена очень высокая частота хромосомных аберраций при проращивании старых семян.

Специфические факторы, повышающие частоту нерасхождения хромосом у немолодых женщин, пока не обнаружены. Известно, однако, что у молодых женщин, побывавших в фашистских лагерях смерти, по сравнению с матерями, имеющими нормальный анамнез, значительно повышена частота рождения младенцев с синдромом Дауна. Неясно, соответствует ли частота рождения младенцев с синдромом Дауна частоте зигот, трисомных по хромосоме № 21. У женщин, родивших младенцев с синдромом Дауна, установлена резко повышенная частота абортов как до, так и после рождения аномального ребенка. Мало вероятно, чтобы эти аборты вызывались аномальным плодом с синдромом Дауна и возможно, что какие-то аномалии материнского организма препятствуют и нормальному расхождению хромосом и нормальному протеканию беременности.

Принимая за исходную эмпирическую цифру частоту болезни Дауна у младенцев (0,15%) и учитывая, что нерасхождение хромосомы № 21 в яйцеклетке в половине случаев дает зиготу, моносомную по этой хромосоме, в половине случаев — трисомную, мы приходим к выводу, что частота нерасхождения хромосомы № 21 составляет около 0,3%. Очень существенно, что эта цифра близка к частоте нерасхождения X-хромосом (0,25%), определяемой по частоте аномалий полового хроматина и по частоте синдрома Клайнфельтера. Поскольку особи с одной X-хромосомой (мужчины) столь же жизнеспособны, как и особи с двумя X-хромосомами (женщины), ясно, что в ходе эволюции создались системы, нейтрализующие изменение числа именно этих хромосом в организме. Поэтому не удивительно, что особи с тремя X-хромосомами оказываются жизнеспособными. Не удивительно и выживание людей с лишней Y-хромосомой, очень маленькой и играющей лишь полоопределяющую функцию.

4. ОБНАРУЖЕНИЕ ТРИСОМИЙ ПО ДРУГИМ АУТОСОМАМ

Тернер и Дженнигс (Turner, Jennings, 1961) обнаружили трисомность самой маленькой хромосомы № 22 (и 47 хромосом) у мальчика 8 лет, нормального роста и веса, с отступающим подбородком, плоским затылком и широкими ноздрями, с резкой близорукостью, субнормальным интеллектом, асоциальностью и агрессивностью. Можно ждать обнаружения трисомии по хромосоме № 22 у других аномалов.

Но моносомия или трисомия по всем крупным аутосомам априорно должна вызывать гораздо более сильные отклонения от нормального развития, чем трисомия по маленькой хромосоме № 21, порождающая появление маложизнеспособного урода. Априорные заключения, что моносомия или трисомия по более крупным хромосомам будет вызывать уродства, несовместимые с развитием плода, вскоре подтвердились в результате обнаружения двух типов очень тяжелых уродств — для одного типа врожденных уродств оказалась характерной трисомия по одной хромосоме — из группы 16—18[1], для другого типа — трисомия по хромосоме из группы 13—15 (Smith et al., 1961).

Для трисомии по хромосоме из группы 16—18 (группа Е) характерна резкая психическая отсталость — аномальная гибкость суставов фаланг, большая длина указательного пальца по сравнению со средним, низкое расположение ушей, малая нижняя челюсть, выступающий затылок (рис. 44). Трисомия по хромосоме из группы 13—15 (группа D) характеризуется резкой психической отсталостью, судорогами, глухотой, аномалиями глазного яблока, волчьей пастью, заячьей губой, полидактилией, повышенной гибкостью суставов (рис. 45). Трисомные младенцы обоих типов умирают в первые недели или месяцы после рождения. По всей вероятности, подавляющее большинство эмбрионов, трисомных по этим хромосомам, умирает задолго до рождения младенцев с этими уродствами. Частоту зачатий, ведущих к развитию таких тягчайших уродств, можно определить лишь косвенным путем.

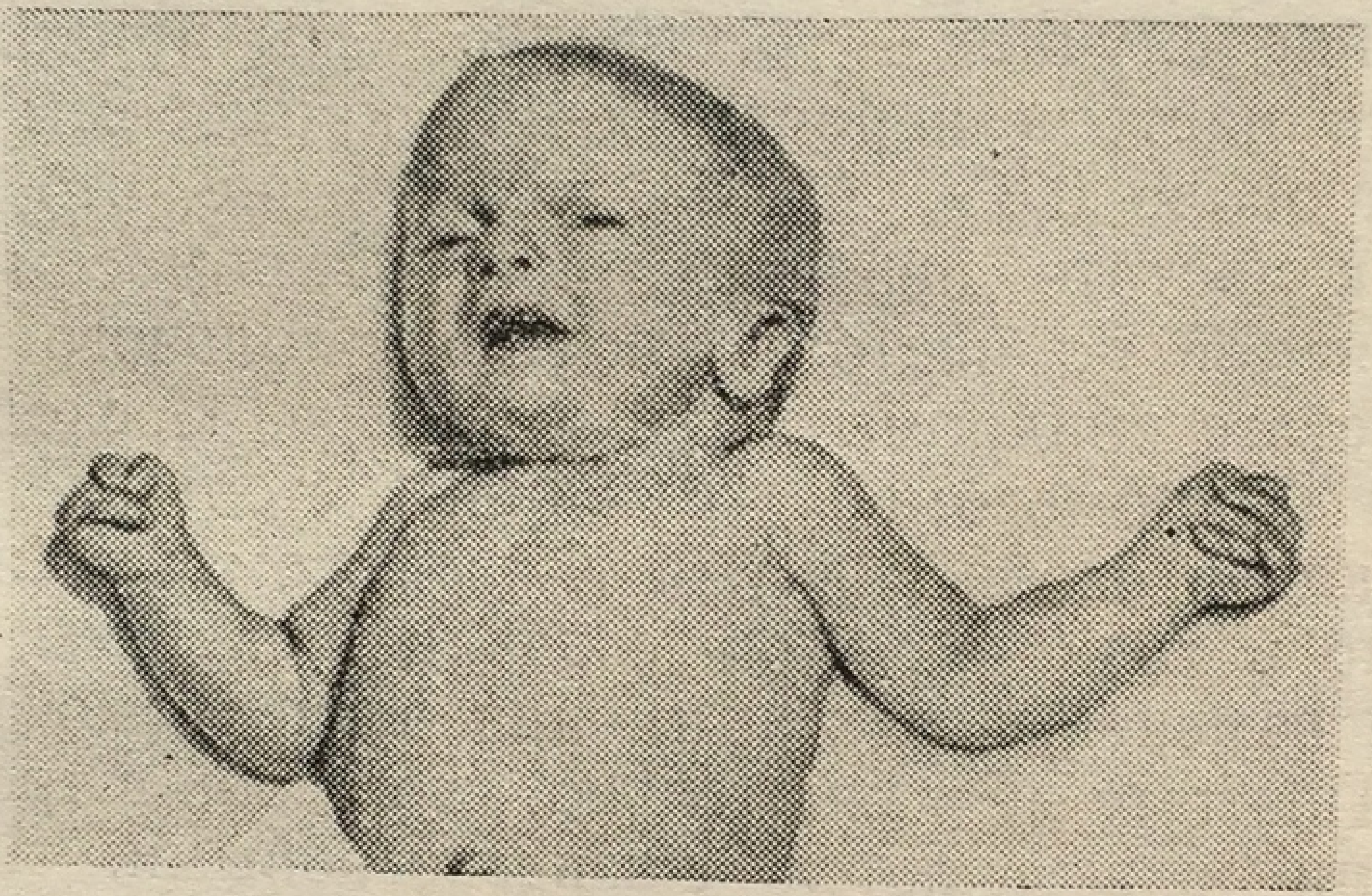


Рис. 44. Ребенок, трисомный по хромосоме из группы 16—18. (по Эдвардсу и др.).

---

[1] Хромосомы пар 16, 17, 18 морфологически почти неотличимы друг от друга, поэтому дать точное обозначение пока невозможно; морфологически неотличимы и хромосомы из группы 13—15.

Необходимость установить частоту нерасхождения крупных хромосом, вызывающую гибель эмбриона до рождения, очевидна. Для такой экстраполяции можно воспользоваться либо данными о частоте нерасхождения очень маленькой хромосомы № 21, либо данными о частоте нерасхождения довольно крупной X-хромосомы. Оба типа наблюдений дают цифры сходного порядка, что позволяет считать их достаточно надежными для экстраполирования.

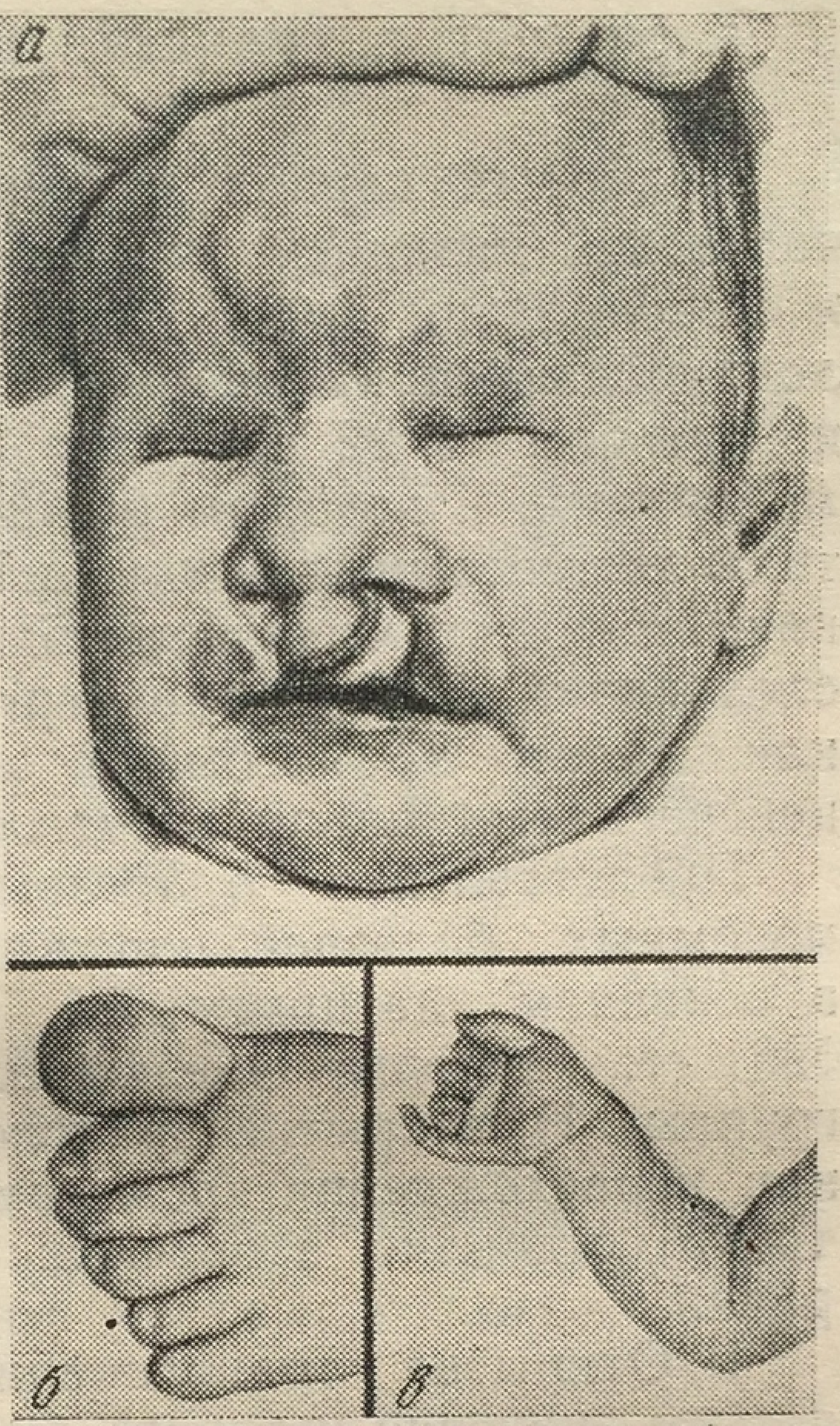


Рис. 45. Ребенок, трисомный по хромосоме из группы 13—15 (по Патау и др.).

Как было упомянуто выше, частота нерасхождения хромосомы № 21 (ведущая к трисомии — болезни Дауна или моносомии, очевидно летальной) составляет около 0,33%, тогда как частота нерасхождения половых хромосом (25% которых летальна) — около 0,25%. Сходный порядок этих величин позволяет ориентировочно принять их как среднюю характеристику частоты нерасхождения любой одной из 23 пар хромосом человека. Отсюда ориентировочная суммарная частота нерасхождения пар хромосом в наборе представляет собой величину в 23 раза больщую, т. е. величину порядка 6—8% от общего числа зачатий. Эта цифра, недостаточно точная, но наиболее обоснованная существующими данными, характеризует роль и значение чрезвычайно чувствительной стадии — периода созревания половых клеток, стадии редукционных делений и первых делений оплодотворенного яйца. Открытия, сделанные в последние годы, показали, что эта цифра 6—8% зачатий как характеристика роли хромосомных аберраций в спонтанном аборте является скорее минимальной.

5. ОТКРЫТИЕ ТРАНСЛОКАЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В первый период изучения хромосомных болезней человека казалось, что разнообразие этих болезней и эмбриопатий будет ограничено 44 вариантами, обусловливаемыми 22 разными типами трисомий по одной из аутосом и 22 разными соответствующими типами моносомий, к которым нужно присоединить еще четыре типа хромосомных аномалий, вызываемых нерасхождением половых хромосом. Бурное расширение круга исследований быстро опровергло эти представления, так как спектр хромосомных эмбриопатий, по-видимому, неисчерпаемо широк и многообразен.

Представление о чрезвычайном разнообразии хромосомных болезней порождено новыми открытиями, в основном датируемыми уже не 1959 г., а 1960 и 1961 гг., которые можно разделить на три основные группы: 1) открытие транслокаций; 2) открытие явления нерасхождения хромосом в первых делениях зиготы; 3) открытие вторичных типов хромосомных аберраций.

1. Открытие транслокаций у человека, открытие, полное значение которого будет осознано не скоро, отчасти связано с обнаружением у ребенка с синдромом Дауна нормального числа хромосом (46) вместо постоянных обнаруживавшихся при этой болезни 47 хромосом. Однако у этого ребенка оказалась значительно удлиненной одна из хромосом пары № 15; очевидно, на эту хромосому была перенесена и с ней соединена третья хромосома № 21, необходимая для индукции болезни. У матери больного, а также у тетки и бабушки по материнской линии (имеющих внешне нормальную конституцию) обнаружено 45 хромосом с удлиненной хромосомой № 15, т. е. с той же транслокацией, которая компенсирует отсутствие одной из свободных хромосом № 21 [Картер и др. (Carter et al., 1961)] (рис. 46, 47).

Расчет распределения хромосом № 15 и хромосом № 21 при редукционном делении показывает, что обладательницы 45-хромосомного комплекса с транслокацией (обозначаемой сокращенно 15/21) должны образовать гаметы четырех типов, а именно: 1) 15/21+21; 2) 15/21+0; 3) 15+21; 4) 15+0. При оплодотворении

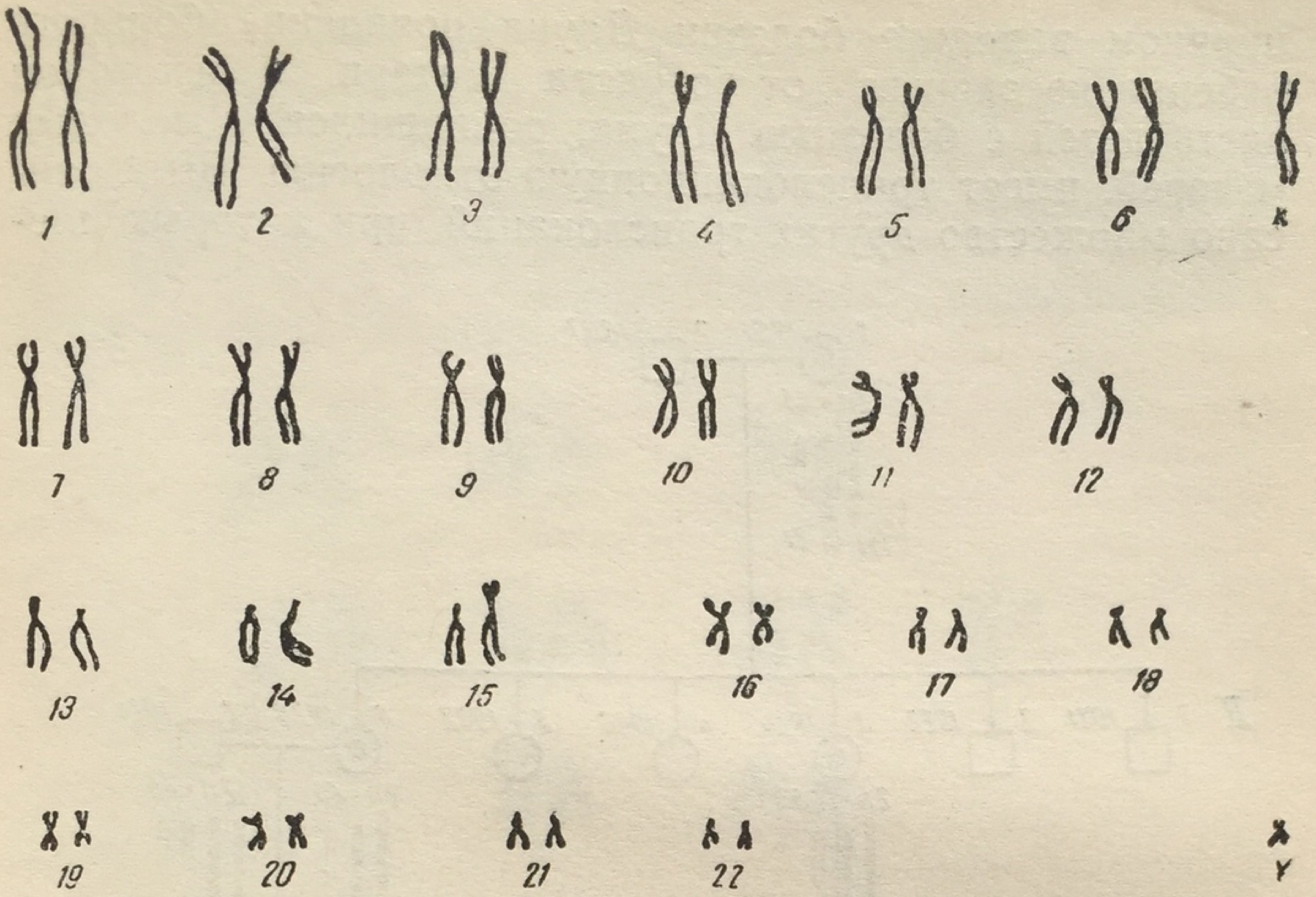


Рис. 46. Хромосомный комплекс при транслокационном синдроме Дауна. Одна хромосома № 21 присоединена к хромосоме № 15, ненормально удлиненной (по Картеру и др.)

гамет первого типа (15/21+21) образуются зиготы с 46 хромосомами, фактически имеющие три хромосомы № 21 (две нормальные и одну транслоцированную на хромосому № 15), которые дадут детей с болезнью Дауна. При оплодотворении гамет второго типа (15/21+0) образуются зиготы с 45 хромосомами, фактически дисомные по хромосоме № 21. Из зигот этого типа развиваются фенотипически нормальные организмы, в гаметогенезе которых, однако, возобновляется процесс образования аномальных гамет. При оплодотворении гамет третьего типа (15+21) образуются вполне нормальные зиготы, а при оплодотворении гамет четвертого типа (15+0) — зиготы моносомные по хромосоме № 21, обреченные на гибель. Действительно, в семье мутантной бабушки, имеющей 45 хромосом, в том числе хромосому 15/21, в двух нисходящих поколениях имела место высокая младенческая смертность и 2 случая болезни Дауна. В ряде аналогичных случаев семейный вариант ассоциировался с многочисленными спонтанными абортами. При этом семейном транслокационном варианте болезни Дауна появление больного ребенка не зависит от возраста матери и некоторая часть детей с болезнью Дауна, родившихся у молодых матерей, имеет транслокационную этиологию. Было описано множество других транслокаций, при которых плечо или часть одной хромосомы присоединялись к другим хромосомам: типы 21/13, 21/14, 21/15, 21/22 или 22/22, 21/21, 21/15, 14/15, 22/13 и 21/Y [Тюрпен и Лежен (Turpin, Lejeune, 1961)].

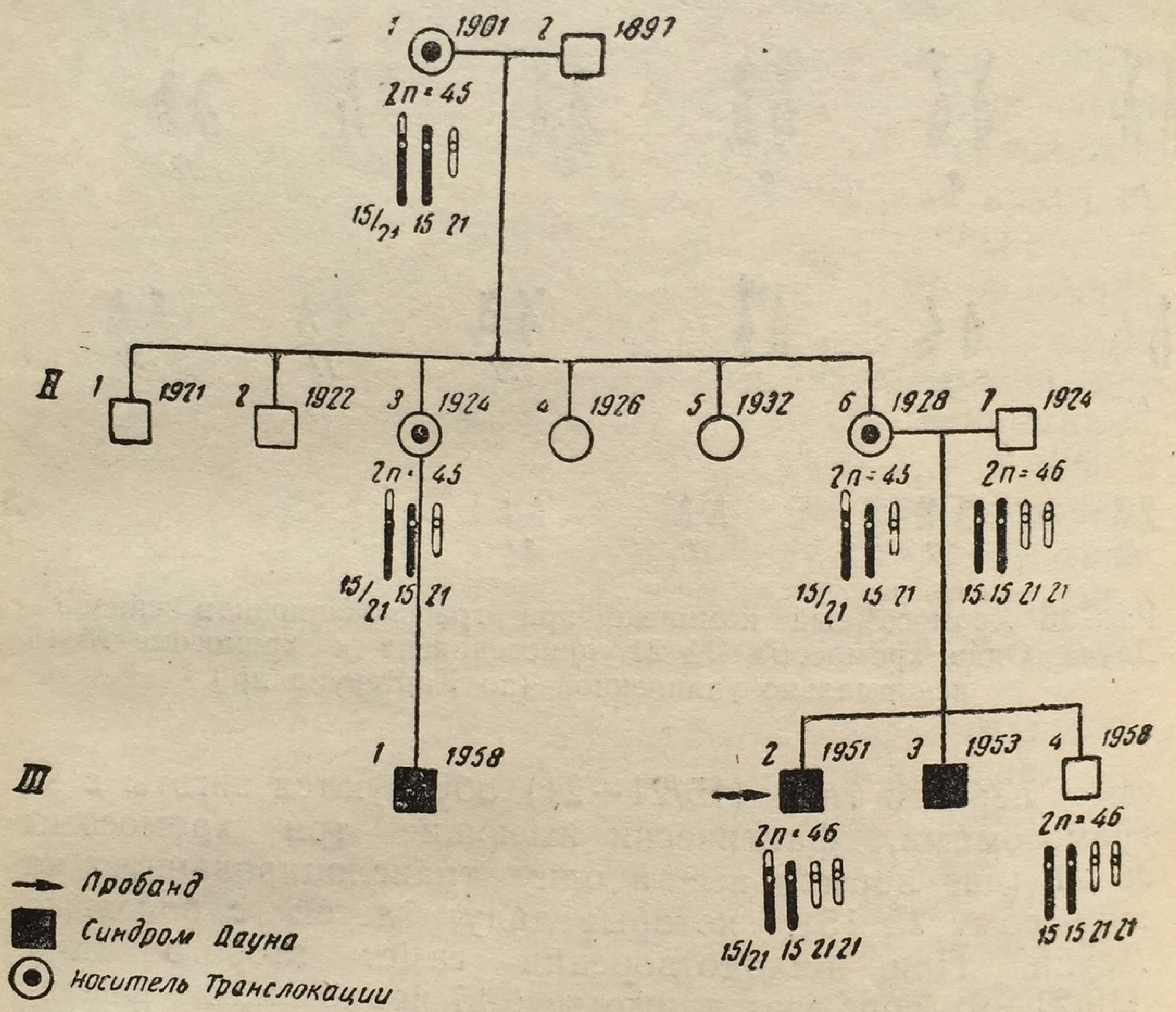

1 1901 2 1897
2n = 45
15/21 15 21
II 1 1921 2 1922 3 1924 4 1926 5 1932 6 1928 7 1924
2n = 45
15/21 15 21
2n = 45
15/21 15 21
2n = 46
15 15 21 21
III 1 1958
2 1951 3 1953 4 1958
2n = 46
15/21 15 21 21
2n = 46
15 15 21 21
Пробанд
Синдром Дауна
носитель Транслокации

Рис. 47. Родословная с транслокационным синдромом Дауна (по Картеру и др.). Обратить внимание на передачу транслокации внешне нормальными женщинами, имеющими 45 хромосом вместо 46.

Приведены также и случаи утраты части хромосомы без присоединения оторванного участка к другой хромосоме. Так, Джекобс и др. (1960) у инфантильной и бесплодной женщины 37 лет обнаружили отсутствие части одной X-хромосомы (рис. 48).

Бетлер и др. (1962) обнаружили у погибшего мальчика 8 недель с полной агенезией левого легкого и болезнью Гиршпрунга 47 хромосом с лишней хромосомой, образовавшейся, по-видимому, в результате транслокации.

Висли и др. (Vislie et al., 1962) описали у 2 детей ряд скелетных и психических аномалий, обусловленных образованием взаимной транслокации.

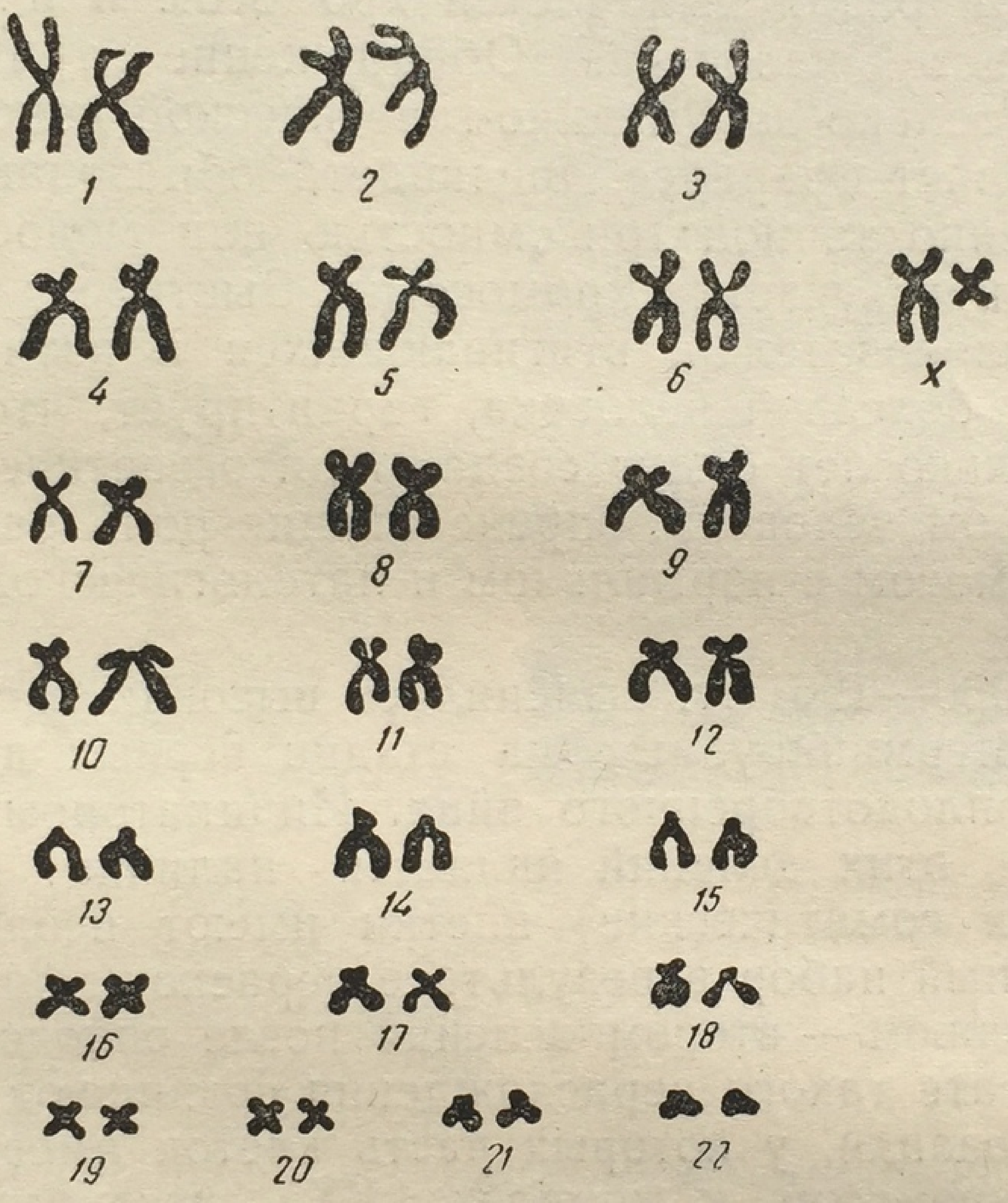


Рис. 48. Хромосомный комплекс с делецией части X-хромосомы, обусловившей бесплодие и инфантильность (по Джекобс и др.).

Ванг и др. (Wang et al., 1962) сообщили о 2 аномальных детях с кольцевой хромосомой, причем мать одного ребенка подвергалась рентгенотерапии с облучением области таза.

Пенроз (Penrose, 1962), анализируя семьи с болезнью Дауна, имеющей транслокационную этиологию, установил, что частота образования аномальных гамет сильно повышается с возрастом отца.

Почти все до сих пор обнаруженные транслокации затрагивали либо половые хромосомы, либо хромосому

№ 21, изменения которых относительно слабо отражаются на жизнеспособности. Необходимо учитывать, что гораздо более многочисленные транслокации других хромосом большей частью летальны для эмбриона и пока ускользали от обнаружения.

Семейные случаи синдрома Дауна представляют огромный интерес, открывая дорогу к планомерному изучению роли различных частей хромосом и их нехваток в онтогенезе человека. Обнаружение транслокации важно не только для медико-генетической консультации, оно позволяет заранее предвидеть образование плода с совершенно точной трисомностью или моносомностью определенного участка хромосомы. Быстрое расширение круга исследователей, втягивающихся в изучение хромосомных болезней человека, гарантирует, что уже через несколько лет будут созданы цитогенетические карты хромосом человека, определяющие роль разных секторов хромосом в нормальном и патологическом эмбриогенезе.

2. В 1960—1961 гг. выяснилась высокая частота аномалий, детерминируемых на стадии первых двух—трех делений оплодотворенного яйца. Индикатором чувствительности этих делений является наличие мозаиков, у которых соматические клетки имеют неодинаковый хромосомный набор в результате нерасхождения хромосом на первом — втором делении после оплодотворения. В результате такого нерасхождения возникают разнообразные мозаики, у которых часть клеток имеет, например, 47 хромосом и комплекс XXY, часть клеток—46 хромосом и комплекс XX (мозаики этого типа обозначаются сокращенно XXY/XX). Очевидно, зигота начала свое развитие с комплексом Клайнфельтера, а затем, вероятно, при ее делении на два бластомера Y-хромосома при миграции к полюсу оторвалась от нити веретена. Описаны мозаики типа XY/XO, XX/XO, XX/XXX, XXX/X (рис. 49) и многие другие, а также мозаики, часть тела которых трисомна по хромосоме № 21, а часть нормальна. Фитцджеральд (Fitzgerald, 1962), исследовав кариологически 7 больных с миотонической дистрофией, обнаружил, что все они имели нормальное модальное число хромосом (46), однако у 5 больных в некоторой части клеток обнаружена добавочная 47-я хромосома (21 или 22). У одного из больных такая ано-

малия была обнаружена в 7 из 65 обследованных клеток.

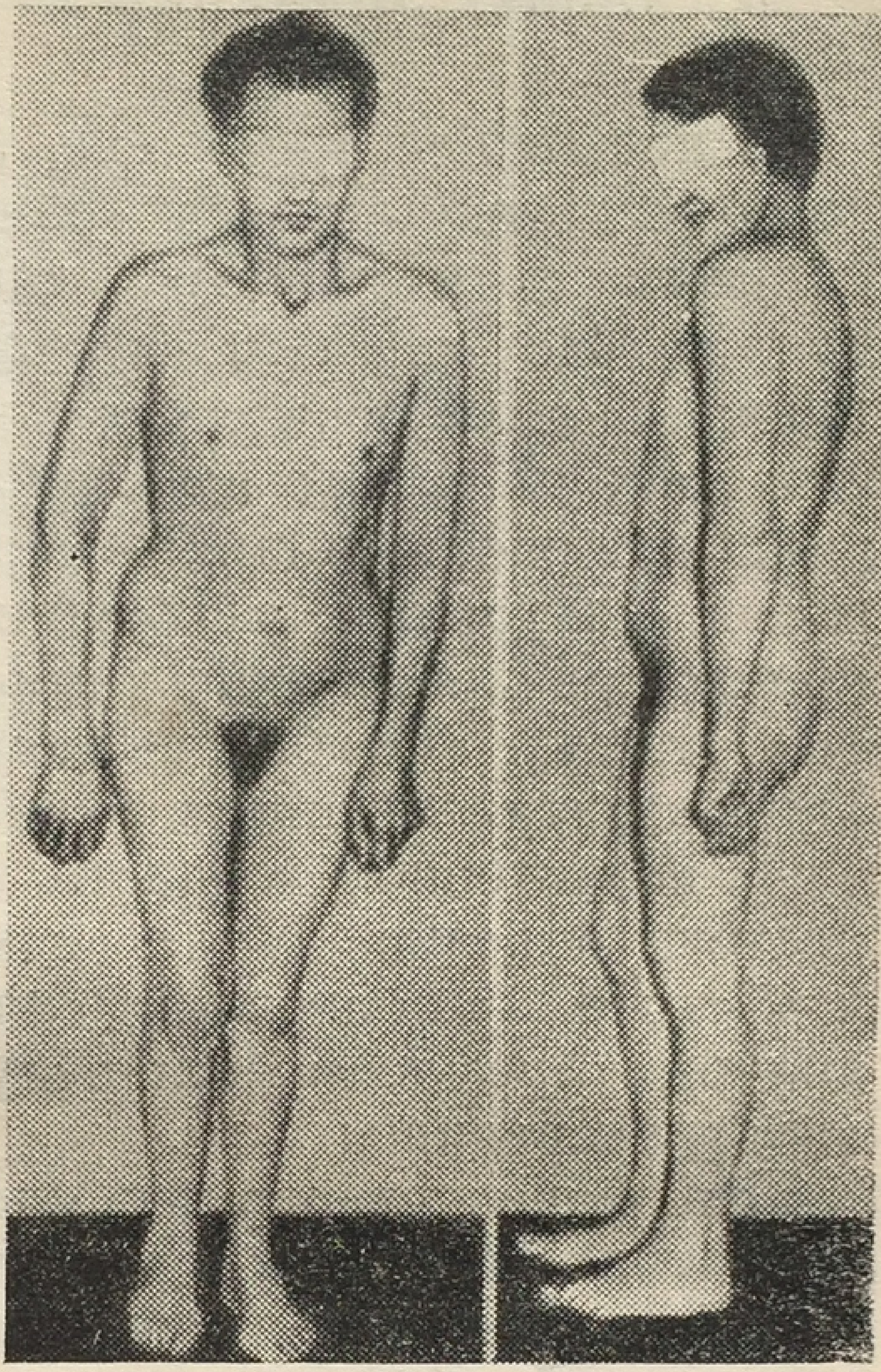


Рис. 49. Женщина-мозаик XXX/X (Тернер—трисомия X) с клетками, содержащими частью 47, частью 45 хромосом (по Джекобс и др.).

Два модальных числа хромосом, 46 и 47, нашел Боттура с сотрудниками (Bottura et al., 1961) у старика, больного макроглобулинемией Вальденстрема. По-видимому, аналогичные аномалии в распределении других хромосом, возникающие на первых делениях зиготы, летальны, а возникающие более поздно пока не поддаются этиологической диагностике и, вероятно, диагностируются как спонтанные, экзогенные дефекты органов или тканей.

3. Третья группа открытий показала, что, помимо 48 разных первичных типов хромосомных болезней, существуют, хотя очень редкие, вторичные, комбинированные эмбриопатии, обусловливаемые нерасхождением сразу двух хромосом, например уже упоминавшаяся выше комбинация Клайнфельтер—Даун с 48 хромосомами, комбинация «сверхклайнфельтер», характеризующаяся наличием трех или четырех X-хромосом, женщины с четырьмя X-хромосомами, мужчины с хромосомным комплексом XYY. Так, двойную трисомию по хромосомам № 21 и 18 (48 хромосом) описал Ганьон с сотрудниками (Gagnon et al., 1962). Число больных с этими более сложными хромосомными аберрациями относительно невелико. Но следует иметь в виду, что на каждого вторичного аберранта, имеющего две лишние половые хромосомы, приходится приблизительно в 20 раз большее число эмбрионов, погибших в силу наличия двух лишних аутосом.

6. ОБЩЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ

В настоящее время еще нельзя дать количественную характеристику частоты транслокационных, раннеэмбриональных и вторичных, сложных хромосомных аберраций. Но медикам, изучающим вопросы охраны антенатального периода жизни, необходимо обращать внимание не только на период беременности, но и на период предшествующий — период образования гамет со всеми факторами, способными нарушить нормальный процесс распределения хромосом при образовании половых клеток. Особое значение приобретают и первые дни развития оплодотворенного яйца.

С повышением возраста матери возрастает не только частота болезни Дауна у младенца, но, по-видимому, и частота заболеваний, связанных с нерасхождением половых хромосом при редукционном делении и после оплодотворения.

На фоне совершенно очевидной роли хромосомных аномалий в эмбриопатиях обращает на себя внимание почти полное отсутствие данных кариологических исследований абортированных плодов. Объясняется это тем, что к началу 1962 г. гинекологи еще не придавали достаточного значения хромосомным эмбриопатиям. Данные по кариологии аборта сводятся пока к двум сообщениям. Пенроз и Дельханти (1961) обнаружили у абортированного трехмесячного плода (возраст матери 44 года) 69 хромосом, т. е. триплоидию, вызванную, по-видимому, выпадением редукционного деления. Дельханти и др. (Delhanty et al., 1961) наблюдали триплоидию у девятинедельного абортированного эмбриона (возраст матери 21 год). Еще раньше Бек и Сантессон (1960) описали годовалого ребенка ростом 72 см, с местными липоматозами на конечностях, синдактилией, гипоплазией челюстей, нормальными внутренними органами и гениталиями. Клетки костного мозга содержали 46 хромосом, клетки кожи — 69 хромосом, клетки fascia lata — 46 и 49 хромосом. Таким образом, часть тканей ребенка триплоидна; по поводу механизма возникновения частичной триплоидии можно строить различные гипотезы, которые в настоящее время едва ли стоит рассматривать. Триплоидный хромосомный комплекс человека приведен на рис. 50.

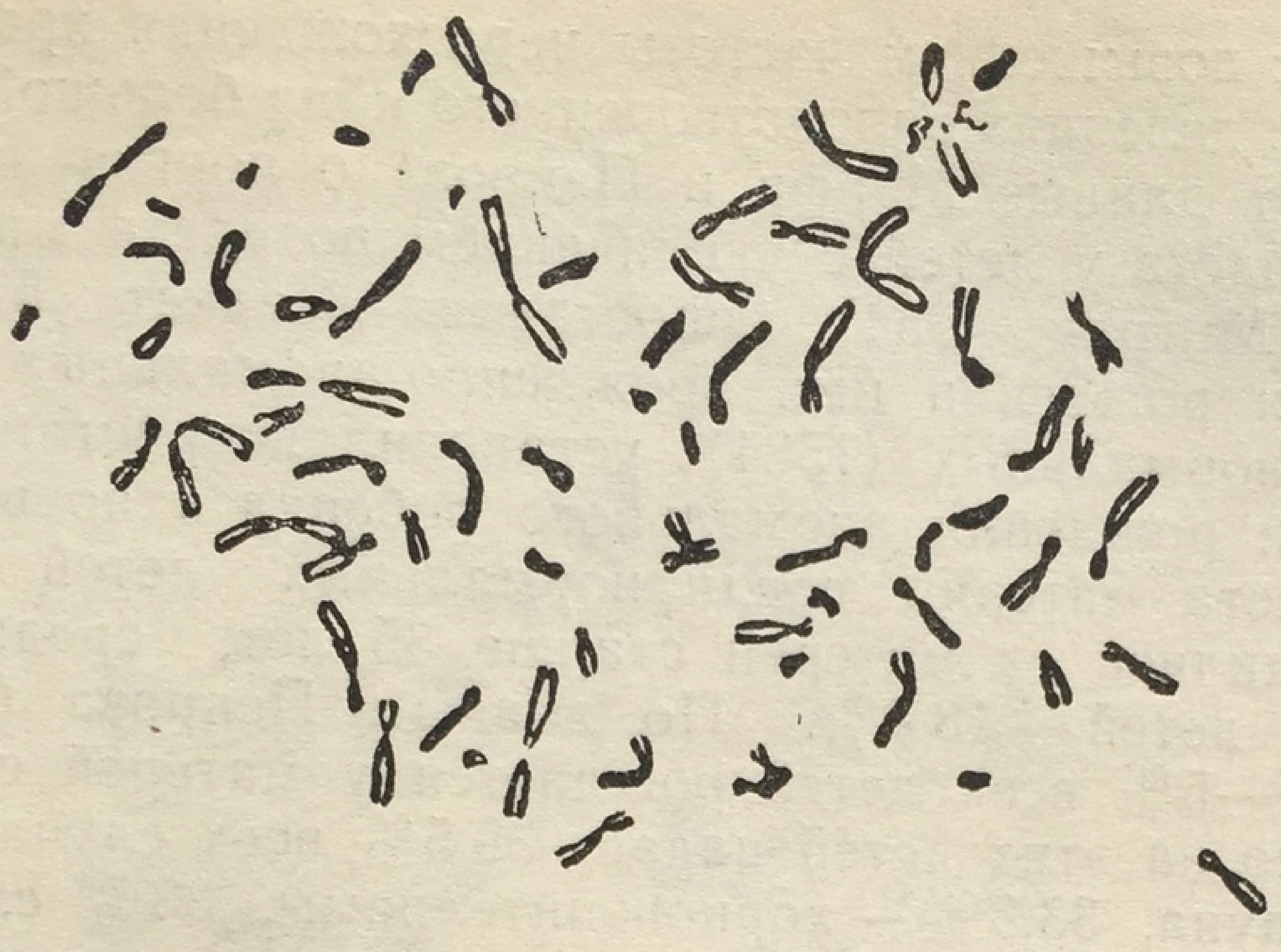


Рис. 50. Триплоидный комплекс (69 хромосом у младенца) (по Беку и Сантессон).

Эти первые кариологические исследования тканей абортированных эмбрионов являются лишь началом исследовательской работы, которая развернется в ближайшее время.

В силу того что нерасхождение хромосом не может не играть очень существенной роли при спонтанных выкидышах, изучение хромосомных комплексов плодов является важной задачей исследовательских учреждений. Особенно плодотворный результат могут дать кариологические исследования тканей плодов в случае спонтанных абортов и выкидышей эндогенной этиологии в тех браках, при которых не может иметь места антигенная несовместимость плода и матери и отсутствует кровное родство родителей. Очевидно, аномалии хромосом чаще всего будут обнаруживаться в тканях плодов немолодых матерей, а также в семьях с транслокационным синдромом Дауна.

Часть хромосомных аномалий, возникающих на самых ранних стадиях эмбриогенеза, в тех случаях, когда аномальные клетки будут вытесняться и замещаться нормальными, не приведет к серьезным последствиям. Но в ряде случаев нерасхождения хромосом в клетках начальных стадий развития будут вызывать самые разнообразные эмбриопатии, хромосомную этиологию которых можно установить лишь кариологическим анализом.

В связи с повышением частоты нерасхождения хромосом на первых делениях оплодотворенного яйца большой интерес имеют данные Мерфи и Пенроза о повышении частоты уродств у детей с увеличением возраста матери. Мерфи (Murphy, 1954), сопоставляя возраст 570 матерей при рождении ими врожденно-аномальных детей (607) и нормальных (1584), установил возрастание вероятности рождения аномального ребенка с повышением возраста матери: среди нормальных детей лишь 9,8% родились от матерей старше 35 лет, среди аномальных детей — 18,8%. По данным Пенроза (1954), лишь 3,5—5% всех детей рождается у матерей старше 40 лет, но на этих детей падает 39,5% всех случаев болезни Дауна, 33,3% — хорионэпителиомы, 33% случаев пузырного заноса, 17,9% — полного предлежания плаценты, 13,6% — ахондроплазии, 11,8% — аномалий центральной нервной системы, 5% случаев анэнцефалии. Повышение частоты пузырного заноса, предлежания плаценты и некоторых других аномалий можно отнести за счет общего ослабления материнского организма, но некоторую долю аномалий, вероятно,— за счет хромосомных аберраций.

Мак-Кеон и Рекорд (McKeown, Record, 1960) провели обширные исследования, установившие частоту различных врожденных уродств у младенцев с последующей проверкой их у детей, достигших пятилетнего возраста. По этим данным, около 2,3% новорожденных имеют сразу или позже диагностируемые тяжелые аномалии.

Таким образом, наряду с развитием кариологии абортированного эмбриона в целом ожидается развитие кариологии аномальных органов и тканей этого плода, а также и врожденно-пораженных органов и тканей. Необходимо подготовить многочисленные кадры исследователей-кариологов.

Исследования хромосомных комплексов при эмбриопатиях и врожденных аномалиях не могут стать узкой ветвью медицинской науки. Этим исследованиям предстоит слияние с народившейся кариологией опухолей, исключительно важной для онкологии. За установлением почти постоянного наличия аномалий хромосомного комплекса в опухолях и бурного вытеснения клетками одного кариотипа клеток с иными кариотипами последовали открытия американской и английской группы исследователей (Nowell et al., 1960; Tough et al., 1960); эти исследователи показали, что лейкоциты периферической крови при хроническом миелолейкозе обычно характеризуются совершенно определенной хромосомной аберрацией — укороченной хромосомой № 21 (рис. 51).

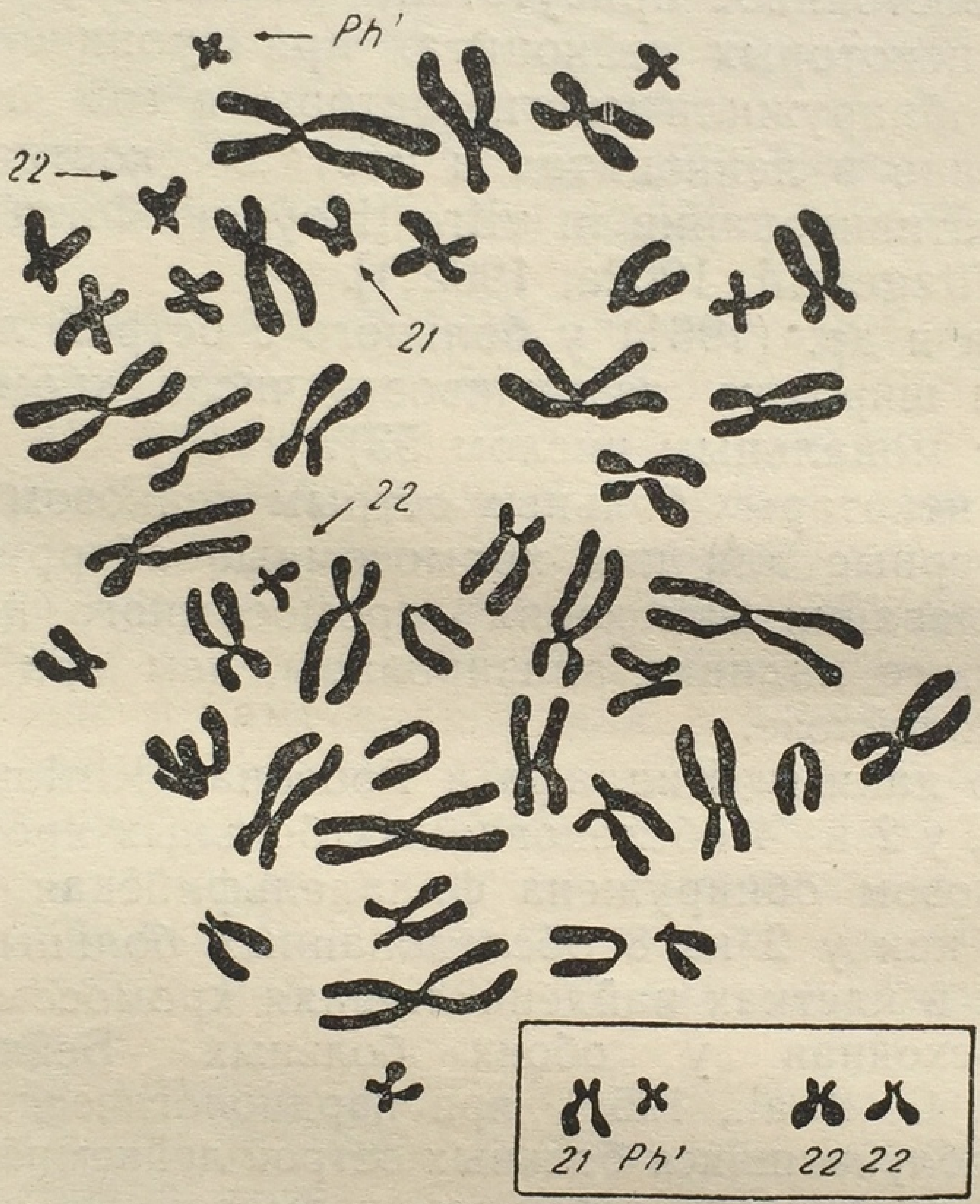


Рис. 51. Хромосомный комплекс в лейкоцитах при хроническом миелолейкозе. В рамке показаны четыре мелкие акроцентрические хромосомы и среди них делетированная хромосома № 21, так называемая филадельфийская.

Эта хромосома получила особое название «филадельфийской»[1]. Очевидно, мутантная кровотворная клетка, автономизированная в своем размножении, вытесняет нормальные кровотворные клетки, что и обусловливает наличие в периферической крови гигантского числа клеток с этой хромосомной аберрацией. Известно, что при болезни Дауна, при которой эта же хромосома находится в трисомном состоянии, примерно в 10—20 раз чаще, чем в норме, возникает острый лейкоз. Отсюда можно сделать вывод о роли хромосомы № 21 в регуляции размножения лейкоцитов.

---

[1] По месторасположению лаборатории, где она впервые была открыта.

Почти постоянное присутствие филадельфийской хромосомы в некоторых лейкоцитах при хроническом миелолейкозе обнаружили многие авторы, в том числе и непосредственно в лейкоцитах и клетках костного мозга без их культивирования in vitro [Ноуэль, Фитцджеральд (Nowell, Fitzgerald, 1962a, 1962c)].

Боттура и др. (1961) у больного с острой лейкемией наблюдали широкую изменчивость числа хромосом (от 45 до 54 с модальным числом 53).

Хотя у некоторых больных острым лейкозом и найдены характерные для них хромосомные аберрации, при этом заболевании изменения хромосомного комплекса гораздо более индивидуализированы, чем при хроническом миелолейкозе.

Так, по данным Кинлафа и Робсона (Kinlough, Robson, 1961), у 2 из 4 обследованных больных хроническим миелолейкозом обнаружена филадельфийская хромосома, тогда как у 2 из 8 обследованных больных острой лейкемией в клетках найдена лишняя хромосома, по-видимому, сходная у обоих больных. Бейки и др. (Baikie A. G. et al., 1961) при кардиологическом изучении 15 необлучавшихся больных острой лейкемией наблюдали у 3 из них определенные хромосомные аномалии.

Гунц и др. (Gunz F. W. et al., 1962) обнаружили у одного больного лимфолейкозом наличие делетированной хромосомы 21 не только в лейкоцитах, но и в клетках многих тканей; оказалось, что эта делеция имеется у многих членов его семьи, из которых еще один болеет лимфолейкозом. Затем эта же аберрация была найдена еще в одной семье, где имелся случай лимфолейкоза. Таким образом, унаследование этой аберрации хромосомы № 21 предрасполагает к лимфолейкозу. Поскольку многие аберранты остаются здоровыми, лимфолейкоз, по-видимому, развивается в тех случаях, когда к гаметической мутации присоединяются дополнительные факторы (вероятно, соматические мутации).

Сприггс и Боддингтон (Spriggs, Boddington, 1962), изучая кариологию клеток Штернберга—Рида у пациента с болезнью Ходжкина, обнаружили в этих клетках модальное число 83 хромосомы с колебаниями от 79 до 90.

Связь между злокачественностью и аномальным строением хромосомного комплекса столь типична, что Джекоб (1961) предложил даже метод диагностики злокачественности на основе подсчета хромосом в культурах клеток плевральной и перитонеальной жидкости. Сильное отклонение числа хромосом от 46 во многих клетках является достоверным указанием на наличие злокачественной опухоли в грудной или брюшной полости.

Необходимо остановиться на некоторых вопросах лечебной и профилактической медицины.

Если до настоящего времени главными причинами различных эмбриопатий считали травмы или инфекции, перенесенные в период беременности, то теперь надо искать причины также и в предэмбриональном периоде. Хромосомные болезни эмбриона полностью детерминируются еще в гаметогенезе или в первые сутки после оплодотворения, тогда как последующие воздействия после прохождения этой важной критической стадии уже никоим образом не могут индуцировать те синдромы, которые обусловлены аномальным хромосомным комплексом зиготы или клеток самых начальных этапов эмбриогенеза.

Частота хромосомных аномалий повышается с возрастом матери, начиная с 35-летнего возраста. Но даже и в старших возрастах лишь малая доля яйцеклеток имеет аномальный хромосомный комплекс. Необходимо, следовательно, точно выяснить те факторы, которые определяют аномалии яйцеклеток у немолодых матерей, рождающих ребенка с болезнью Дауна, Клайнфельтера, Шерешевского—Тернера, трисомии-X и т. д. Пока данные по этому вопросу почти отсутствуют, если не считать упомянутого сообщения Клебанова о высокой частоте рождения младенцев с синдромом Дауна у молодых матерей, в прошлом побывавших в фашистских лагерях смерти.

Имеются основания предполагать, что у матерей, рождающих детей с болезнью Дауна, имеются какие-то общие аномалии организма. Бенда (Benda, 1949) на основании обследования 255 матерей, родивших детей с болезнью Дауна, устанавливает у них очень высокую частоту спонтанного аборта (31,2%), мало связанную с возрастом, тогда как по двум другим исследованиям средняя частота спонтанного аборта при беременности в контрольном материале составляла 10,6 и 9,8%. Коппен и Кой (Coppen, Cowie, 1960), обследовав 55 матерей, родивших детей с болезнью Дауна, установили, что при других беременностях у них было на 96 нормальных рождений 41 спонтанный аборт (30%). Общая частота абортов и выкидышей могла лишь слабо повыситься за счет транслокационного синдрома Дауна, обусловливающего малую долю заболеваний, или за счет гибели плода с болезнью Дауна. Очевидно, существуют какие-то общие факторы, повышающие как склонность к нерасхождению хромосом в овогенезе, так и склонность к абортам и выкидышам.

Вероятно, только массовые точные наблюдения, разработка историй болезни, амбулаторных карточек и аналогичных материалов могут объяснить аномалии овогенеза и указать меры профилактики.

В связи с широким использованием атомной энергии существенное значение приобретает большая радиационная чувствительность процесса расхождения хромосом. Еще Мевор (Mavor, 1924) установил резкое повышение частоты нерасхождения хромосом в яйцеклетках дрозофилы, подвергнутых рентгеновскому облучению, а Расселл и Сейлорс (Russell, Saylors, 1960) обнаружили повышенную частоту нерасхождения половых хромосом в мужских половых клетках недавно облученных мышей.

В статье, опубликованной В. П. Эфроимсоном (1961), кратко показано значение именно этой группы болезней для определения радиационно-генетической опасности.

В конце 1961 г. появились два зарубежных сообщения по действию рентгеновых лучей на расхождение хромосом. В одном из них (Uchida, Bowman, 1961) сообщается о рождении у женщины-рентгенотехника ребенка с 48 хромосомами, с двойной трисомией по X-хромосоме и по хромосоме № 18. Большая редкость двойных трисомий позволяет предполагать роль облучения в этом почти уникальном случае. Однако обычные дозы диагностического облучения, вероятно, вовсе не влияют на частоту нерасхождения хромосом. Картер

(1961) не обнаружил различий в частоте предшествовавшего рентгенодиагностического облучения у 51 матери младенцев с синдромом Дауна и у матерей, родивших нормальных детей.

В настоящее время профилактика нерасхождения хромосом совершенно не разработана, а факты, имеющиеся в этой области, совершенно недостаточны.

Лаборатория клинической генетики, возглавляемая проф. Е. Ф. Давиденковой, организовала учет и анализ материалов по семьям с синдромом Дауна, обнаруженным в Ленинграде.

В английских журналах последних лет упоминалось о проведении пункции амниона у женщин — кондукторов гемофилии. Изучение кариологии (полового хроматина) клеток околоплодной жидкости позволяет установить пол эмбриона с тем, чтобы довести беременность до конца, если эмбрион имеет женский пол, и прервать беременность, если пол мужской, так как мальчик имеет 50 шансов из 100 на унаследование гемофилии. Не исключено, что в будущем диагностическая пункция амниона будет применяться при высокой вероятности хромосомной аберрации у эмбриона.

Данные о хромосомных болезнях должны коренным образом изменить диагностику и терапию конституциональных заболеваний половой системы. Джекобс с сотрудниками (1961), обследовав 37 женщин со стойкой первичной аменореей, обнаружили, что у 16 из них (около 40%) имелся аномальный хромосомный комплекс. У 2 женщин найдена мозаичность типа XO/XY, 3 женщины оказались мозаиками соответственно типа XX/XXX, XO/XYY, XO/XX, у 2 женщин одна из двух X-хромосом была делетирована, у одной, наоборот, сильно удлинена, 2 «женщины» оказались кариотипическими мужчинами и имели хромосомный комплекс XY.

Как установил Маклин (Maclean, 1962), изучив полиморфноядерные лейкоциты у 25 больных с необычными аномалиями половых хромосом, различные аберрации X-хромосомы по-разному отражаются на «барабанных палочках» сегментоядерных лейкоцитов. У женщин делеция короткого плеча X-хромосомы вызывает уменьшение размеров «барабанных палочек», делеция значительной части длинного плеча половой хромосомы вызывает их исчезновение, а при наличии состоящей из двух длинных плечей изохромосомы X и нормальной X-хромосомы «барабанные палочки» увеличены против нормы. Наличие лишних X-хромосом отражалось на строении «барабанных палочек» как у женщин, так и у мужчин. Необходимо рассмотреть некоторые основные механизмы и аномалии генного и хромосомального определения пола.

Во всех еще не абсолютно точно диагностированных случаях заболевания — недоразвития, евнухоидности, интерсексуальности, гинандроморфизма, инфантильности — необходимо четкое установление исходного, хромосомного пола методом анализа полового хроматина по мазкам слизистой рта. Лечение должно проводиться лишь по установлению исходного пола и в соответствии с этим полом.

7. ХРОМОСОМНЫЙ, ГЕННЫЙ И ГОРМОНАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛА

1. Роль половых хромосом

а) X-хромосомы

Обнаружение людей с различными аберрантными комплексами половых хромосом привело к значительному уточнению представлений о механизмах определения пола и половых признаков. Явления полового недоразвития, аменореи, бесплодия, истинного гермафродитизма и псевдогермафродитизма (псевдогермафродитизм характеризуется наличием гонад одного пола при внешних признаках другого пола в отличие от истинного гермафродитизма, при котором в организме одновременно имеются ткани и мужских и женских гонад). Необходимо, однако, помнить, что проблема находится в стадии разрешения и что уже в недалеком будущем излагаемые здесь положения подвергнутся существенному пересмотру. Особенно это относится к разделу, посвященному лечению половых аберраций.

Сравнение роста людей с хромосомным комплексом XO, XY, XX, XXY, XXXY, XXXXY свидетельствует о том, что увеличение числа X-хромосом при наличии Y-хромосомы ведет к увеличению длины скелета, в первую очередь длины конечностей.

б) Роль Y-хромосомы

Уже давно было установлено бесплодие самцов дрозофилы, лишенных Y-хромосомы. Однако, как показали исследования тетраплоидов и триплоидов (4 n, 3 n) с различным числом X-хромосом, у этого организма пол зависит главным образом от отношения числа аутосом к числу X-хромосом. Это привело в свое время к преждевременно распространенному на высших животных представлению, по которому Y-хромосома не играет полоопределяющую роль. Однако впоследствии выяснилось, что у мышей при отсутствии Y-хромосомы мужские гонады не образуются. Очевидно, это имеет место и у человека, как показывает отсутствие мужских гонад при синдроме Шерешевского—Тернера (XO). Более того, образование мужских гонад не только при нормальном мужском комплексе половых хромосом, но и при синдроме Клайнфельтера (XXY), а тем более при синдроме «сверх-Клайнфельтера» (XXXY и XXXXY) совершенно отчетливо продемонстрировало, что именно наличие Y-хромосомы определяет развитие эмбриона в мужском направлении, вызывая образование семенников. Однако опыты кастрации эмбрионов, произведенные на различных млекопитающих, показали, что для последующего развития производных вольфова и мюллерова каналов в мужском направлении необходимо индуцирующее действие гормона семенников или мужского гормона, вводимого извне. Роль Y-хромосомы в качестве фактора, детерминирующего появление семенников, особенно отчетливо выявилась в некоторых случаях истинного гермафродитизма, в которых даже часть Y-хромосомы оказывала сильное маскулинизирующее действие.

Так, Конен и др. (Conen et al., 1961), исследуя женщину-гермафродита с большим клитором и маленькой вагиной, обнаружили у нее фаллопиевы трубы и с одной стороны тела гипопластический яичник, а с другой — семенник. В большей части исследованных клеток крови и костного мозга найдено 46 хромосом, в том числе с делетированной Y-хромосомой, тогда как часть клеток содержала 45 хромосом (X/O). Вахару и др. (Vaharu et al., 1961), исследуя хроматинотрицательную девочку 4 лет с заторможенным развитием и большим клитором, обнаружили, что одна из ее половых хромосом чрезвычайно мала и, по-видимому, представляет собой фрагмент Y-хромосомы. Надо полагать, что изучение кариологии маскулинизированных женщин позволит дать функциональную карту Y-хромосомы. Картирование Y-хромосомы, несомненно, будет производиться и путем изучения аберраций Y-хромосомы у мужчин.

Так, Мульдаль и Оки (Muldal, Ockey, 1961) наблюдали в одной семье 4 мужчин с делецией длинного плеча Y-хромосомы. Эта аберрация проявилась в виде гипоспадии с низким уровнем гонадотропинов. Вийк и др. (Wiick et al., 1962) отмечали аномалии Y-хромосомы у 3 бесплодных больных с олигоспермией или азооспермией. Чрезвычайно важные данные получают при исследовании мужчин с аберрантным числом X- и Y-хромосом, как, например, с хромосомным комплексом XYY [Сандберг и др. (Sandberg et al., 1961)], с хромосомным комплексом XXYY (Carr et al., 1961), XXY, XXXY, XXXXY и т. д.

С другой стороны, Шах и др. (Shah et al., 1961) приводят описания больного с мужским псевдогермафродитизмом, женским половым хроматином и нормальным женским кариотипом в культурах клеток кожи. У больного имеется penis, vas deferens, семенники. Хотя в таких случаях не исключен ни мозаицизм типа XX/XXY (с образованием семенников за счет ткани XXY), ни транслокация полоопределяющего участка Y-хромосомы, авторы считают вероятным наличие каких-то маскулинизирующих механизмов, помимо Y-хромосомы, так как о возможности развития мужских признаков при отсутствии Y-хромосомы свидетельствуют гермафродиты с комплексом XX, описанные рядом исследователей [Харнден, Джекобс (Harnden, Jacobs, 1961), Хенгерфорд и др. (Hungerford et al., 1959), Фергюсон-Смит (Ferguson-Smith, 1960), Де Ассис и др. (De Assis et al., 1960)]. Окончательно вопрос о возможности развития семенников и первичных мужских признаков без участия Y-хромосомы будет, по-видимому, решен лишь с усовершенствованием кариологических методов, после того, как удастся исключить наличие Y-хромосомы или ее фрагментов в тканях-индукторах.

Изучение морфофизиологического эффекта добавок или нехваток участков Y-хромосомы или X-хромосомы позволит картировать хромосомы человека, существенно пополняя возможности изучения эффекта транслокаций и делеций хромосомы № 21.

2. Гинандроморфы. Мозаики по комплексу половых хромосом

У насекомых давно известны гинандроморфы, образующиеся в результате утраты одной из половых хромосом на первом или втором делении дробления. В силу того что у многих насекомых одна из двух дочерних клеток первого деления в оплодотворенном яйце становится родоначальником клеток, образующих правую половину тела, а другая дочерняя клетка — родоначальником клеток, образующих левую половину тела, для гинандроморфов у насекомых характерна билатеральность — правая половина тела проявляет признаки одного пола, левая — другого. Если половая хромосома теряется на втором делении оплодотворенного яйца, то $^3/_4$ тела гинандроморфа имеют исходный пол, $^1/_4$ — приобретенный в силу утраты одной половой хромосомы[1].

При более поздних и множественных утратах одной из половых хромосом (что характерно, например, для межрасовых гибридов непарного шелкопряда) образуются пятнистые гинандроморфы. В силу отсутствия у насекомых резкого морфогенного действия половых гормонов картины гинандроморфизма несравненно более просты, чем у человека, у которого строение половых органов гинандроморфа отражает не только генотип клеток, из которых слагался орган, но и конфликт антагонистических гормонов. Вследствие этого четкое, строгое разделение гинандроморфизма, интерсексуальности и превращения пола у человека стало действительно возможным лишь с применением кариологического анализа.

---

[1] В отличие от человека и других млекопитающих у дрозофилы Y-хромосома играет второстепенную роль в определении пола. Наличие одной X-хромосомы определяет развитие в мужском направлении, двух X-хромосом — в женском. Гинандроморфы возникают при утрате одной из X-хромосом на первом или втором делении дробления оплодотворенного яйца. У тутового шелкопряда Y(-W)-хромосома, наоборот, определяет развитие в женском направлении независимо от числа X(-Z)-хромосом.

Ниже мы приводим несколько хорошо изученных случаев гинандроморфизма. Форд (Ford, 1959) исследовал своеобразного больного с мозаицизмом по женской и мужской ткани. При исследовании культур клеток обнаружилось, что большая часть клеток содержит по 47 хромосом, в том числе XXY, тогда как часть клеток содержит по 46 хромосом, в том числе XX (Y-хромосома отсутствует). Сходный тип мозаицизма описали Крук и Хейуорд (Crook, Hayward, 1960) у психопата 37 лет, у которого оказались распределение волос женского типа, маленькие семенники, гормоны типа, свойственного женщинам после климактерия; ядра клетки эпителия рта содержали половой хроматин, причем значительная часть их имела даже два половых хроматина. При анализе клеток костного мозга 45 клеток оказались содержащими по 46 хромосом, 55 клеток — по 47 хромосом. Более детально удалось проанализировать 33 клетки; из них 13 имели 46 хромосом, в том числе XX, а 20 клеток — 47 хромосом, в том числе XXY. По-видимому, зигота начала развитие с 47 хромосомами, в том числе XXY, но на первых же делениях Y-хромосома была утеряна, в результате чего и образовался мозаик-гинандроморф типа XX/XXY.

Хиршгорн и др. (Hirshhorn et al., 1960) исследовали ребенка 3 месяцев с phaluus, влагалищем и гипоспадиями. При лапаротомии обнаружено наличие матки, фаллопиевых труб и двух гонад (на месте яичников, в которых имелась как зачаточная ткань, свойственная семенникам, так и зачаточная ткань, свойственная яичникам). При обследовании кариотипа 20 клеток костного мозга оказалось, что 12 имели 45 хромосом, в том числе одну X-хромосому (Y-хромосома отсутствовала), тогда как остальные 8 клеток имели 46 хромосом, в том числе одну X-хромосому и одну Y-хромосому. Зигота, по-видимому, начала развитие с типичным мужским генотипом, но на первом же делении Y-хромосома была утеряна, в результате чего образовалась мозаика тканей (клеток) мужского и женского (тернеровского) типа. Бланк и др. (Blank et al., 1960) у мужеобразной низкорослой женщины обнаружили мозаицизм типа XY/XO; мозаиков XX/XO описали Груши и др. (Grouchy et al., 1961), Феррие и др. (Ferrier et al., 1961); встречаются также мозаики типа XX/XXX и даже тройной мозаицизм типа XO/XX/XXX.

В некоторых приведенных случаях истинного гермафродитизма мозаики имели структуру XXY/XX. Это значит, что они начали свое развитие в качестве зиготы XXY, а затем при первом или первых делениях зиготы Y-хромосома была утрачена; поскольку зиготы XXY составляют только около 1/1000 доли зигот XX или XY, можно полагать, что высокая частота мозаиков XXY/XX среди прочих типов мозаиков обусловлена трудностью обнаружения мозаиков XX/XO или XY/XO, у которых кариологический мозаицизм гораздо менее резко проявляется морфологически.

Существенно, что у гинандроморфов XXY/XX при наличии мужских признаков клетки содержат женский половой хроматин в отличие от гинандроморфов XY/XO. Уже по одной этой причине мозаики первого типа обнаруживаются гораздо легче, чем мозаики второго, быть может, гораздо более частого типа. По-видимому, мозаицизм соматических клеток по комплексу половых хромосом представляет собой не очень редкое явление.

3. Интерсексуальность и генное переопределение пола

Хотя в норме пол организма определяется его хромосомным комплексом, слагающимся при оплодотворении, в некоторых случаях имеет место «вторичное» определение пола не на основе аномалий хромосомного комплекса и половых хромосом, а генного характера. Здесь необходимо рассмотреть некоторые основные механизмы этого вторичного изменения пола.

а) Адреногенитальный синдром

Известен ряд наследственных и ненаследственных форм адреногенитального синдрома. Наследственный дефект активности одного из ферментов, участвующих в последовательном превращении прегнанолона в кортизон, ослабляет образование кортизона. Этот гормон в норме оказывает тормозящее действие на образование адренокортикотропного гормона (АКТГ). АКТГ в норме стимулирует активность коры надпочечника, и образуемый корой надпочечника кортизон, тормозя образование АКТГ, поддерживает тем самым систему гипофиз — надпочечник в состоянии подвижного равновесия, регулирующегося обратными связями. В случае наследственной блокады образования кортизона образование АКТГ уже не тормозится; повышенное выделение АКТГ вызывает гиперстимуляцию коры надпочечников и образование вирилизирующих (маскулинизирующих) гормонов (предшественников кортизона). Эти гормоны вызывают маскулинизацию у девочек и раннюю половую зрелость у мальчиков.

Дефекты ферментов, участвующих в образовании кортизона, наследуются рецессивно.

Доминантно наследуются некоторые развивающиеся в зрелом возрасте опухоли коры надпочечника, тоже способные вызвать у женщин маскулинизацию.

б) Тестикулярная феминизация

Появление методов диагностики хромосомного пола и выделение в четкие нозологические единицы ряда заболеваний, обусловленных аномальным хромосомным комплексом, привели к выделению особой нозологической единицы: наследственного синдрома феминизации семенников (мужского псевдогермафродитизма) с нормальным мужским хромосомным комплексом (XY) и женским фенотипом. По данным Ягелло (Jagiello, 1962) женщины с этим синдромом встречаются среди женщин с частотой порядка 5×10^{-5}, а может быть и значительно чаще [Гаузер (Hauser, 1961)]; они характеризуются отсутствием или слабым развитием волос в области лобка, первичной аменореей, неполным развитием влагалища, обычно наличием придатка яичка и его выводного протока. Могут присутствовать рудиментарная матка и фаллопиевы трубы. У больных с полным проявлением синдрома при половой зрелости развивается чисто женский внешний габитус. Женские признаки при мужском хромосомном комплексе развиваются, по-видимому, под действием аутосомного фактора, с проявлением, ограниченным мужским полом.

По-видимому, в силу наследственной ареактивности ткани в семьях с этим синдромом отношение числа женщин к суммарному числу «превращенных» и нормальных мужчин близко к 1:1. Таким образом, наследственный фактор вызывает превращение мужчин с нормальным хромосомным комплексом (46 хромосом, XY, отсутствие полового хроматина) в женщин. Поскольку мужчины, превращенные в «женщин» под действием этого фактора, бесплодны, ген передается только через нормальных женщин.

Стюарт (Stewart, 1959), проследив наследование этой аномалии в двух родословных, в которых наследовалась также и сцепленная с полом цветовая слепота, путем чисто генетического анализа подтвердил, что лица с этим синдромом обладают одной, унаследованной от матери X-хромосомой.

Нильсон и др. (Nilson et al., 1959), изучая «девочку» 16 месяцев с тяжелой гемофилией, установили, что ее отец не является гемофиликом, тогда как мать — гемофилик-кондуктор. У девочки отсутствовал половой хроматин, имелось 46 хромосом, в том числе комбинация XY. Так как гемофилия у женщин обнаруживается исключительно редко и девочка могла получить гемофильную X-хромосому только от матери, этот анализ подтверждает превращение в «женщин» зигот, имеющих мужской хромосомный комплекс.

Пак и др. (Puck et al., 1960) проследили на протяжении четырех поколений наследование феминизации семенников (мужского псевдогермафродитизма) с подавлением мужских признаков и развитием женских признаков (у мужчин с 46 хромосомами, комплексом XY и отсутствием полового хроматина). Они установили, что аутосомно-доминантный ген, вызывающий феминизацию мужчин, вызывает у девушек-гетерозиготов длительную первичную аменорею (задержка в среднем на 8 лет).

Спонтанный случай феминизации семенников с образованием маленького псевдоовария в правой половине тела (феминизированный семенник) и отсутствием гонады — в левом, с развитием матки, спонтанным развитием молочной железы, первичной аменореей и ожирением, при отсутствии полового хроматина, 46 хромосомах и комбинации XY описали Неттер и др. (Netter et al., 1960).

Харнден и Стюарт (Harnden, Stewart, 1959) обнаружили у высокого роста евнухоидной женщины с клинической дисгенезией гонад и первичной аменореей 46 хромосом с формулой XY.

Чу и др. (Chu et al., 1960) проанализировали явление мужского псевдогермафродитизма (феминизации семенников) у ребенка 26 месяцев. В культуре ткани обнаружено 46 хромосом, в том числе X- и Y-хромосомы.

Лежен и др. (1960) исследовали 3 девочек, имеющих рудиментарные семенники (крипторхического типа), у которых отсутствовал ряд женских органов (влагалище, матка). Во всех случаях обнаружено отсутствие полового хроматина и наличие 46 хромосом, в том числе X- и Y-хромосомы. Превращение пола предположительно приписывается действию наследственного фактора.

Кариологические исследования больных с атипическим синдромом Шерешевского—Тернера опубликованы Оикава и др. (Oikawa et al., 1961).

4. Основные принципы лечения последствий аномального определения пола

Хотя открытие хромосомных болезней радикальным образом изменило и теорию, и диагностику различных состояний евнухоидизма, недоразвития половой системы, интерсексуальности, крипторхизма и т. д., принципы лечения, построенные на новых основаниях, еще далеко не разработаны. Дело в том, что коренные изменения в понимании механизмов этих заболеваний только начинают доходить до широких кругов лечащих врачей: гинекологов, эндокринологов, терапевтов, педиатров, хирургов; система вмешательства недостаточно отработана. Ввиду необходимости дать хотя бы ориентировочные сведения о принципах лечебного вмешательства мы приводим ниже в кратком изложении некоторые рекомендации проф. Теодори (Teodori, 1961) по диагностическому значению полового хроматина и по лечению наследственных, в том числе и хромосомных, дефектов половой системы.

Определение полового хроматина почти во всех случаях устанавливает гонадный пол новорожденного с недостаточно дифференцированными наружными гениталиями.

При нарушении системы определения пола нужно четко различать два типа заболеваний: во-первых, заболевания, при которых наружные гениталии не дифференцированы, и заболевания, при которых они дифференцированы в мужском или женском направлении.

А. Заболевания с недифференцированным типом наружных гениталий. Теодори дает следующие указания. В случае сомнительности пола при рождении ребенка необходимо определить его пол по половому хроматину для правильного диагноза и соответствующего воспитания ребенка, который уже в возрасте между 2—4 годами начинает осознавать себя мальчиком или девочкой; последующая психологическая ломка очень тяжела.

1. При неопределенном характере наружных гениталий мужской тип полового хроматина устанавливает наличие мужского псевдогермафродитизма (с крипторхизмом и гипоспадией). Таких детей следует рассматривать как мужчин, и Теодори рекомендует хирургическое исправление члена (оптимальный возраст 18 месяцев) и уретры (оптимальный возраст 5—6 лет). Показан хориогонадотропный гормон. В случае одностороннего криптохизма операцию можно производить в возрасте 14—15 лет (ввиду возможности спонтанного излечения), тогда как при двустороннем крипторхизме к односторонней операции следует прибегать уже в возрасте 8—12 лет с дополнительной операцией в периоде половой зрелости. Рекомендуется продолжать гормонотерапию и после операции для поддержания функции семенников.

Однако при очень далеко зашедшем мужском псевдогермафродитизме, с наружными гениталиями почти женского типа или тяжелейшей гипоспадией находят возможным, наоборот, хирургическое исправление влагалища с удалением члена и семенников, хотя сам Теодори считает такой путь уместным лишь при мужском псевдогермафродитизме с выраженно женскими наружными половыми органами, сомой и психикой.

2. При не дифференцированном при рождении типе наружных гениталий и наличии женского полового хроматина следует подозревать адреногенитальный синдром и рассматривать больного как женщину, проверяя диагноз по признакам выделений 17-кетостероидов и раннему созреванию скелета. При подтверждении диагноза

назначаются кортизон и его производные (для регуляции гормональной системы, см. стр. 348) с дополнительным хирургическим исправлением гипертрофии клитора, если этот дефект не нормализуется. Если же повышенная секреция андрогенных гормонов отсутствует, следует подозревать иную форму женского псевдогермафродитизма или настоящий гермафродитизм. В таких случаях показано хирургическое исправление наружных гениталий в женском направлении, иногда очень легкое.

Б. Заболевания с дифференцированным типом наружных гениталий. Выраженная дифференциация наружных половых органов при рождении с расхождением между морфологическим полом и половым хроматином имеет место: 1) при синдроме Шерешевского—Тернера и синдроме тестикулярной феминизации (женская морфология, отсутствие женского полового хроматина—XO в случае синдрома Шерешевского—Тернера, XY— при тестикулярной феминизации); 2) при синдроме Клайнфельтера или при резко выраженном синдроме женского псевдогермафродитизма (мужская морфология, женский половой хроматин, XXY при синдроме Клайнфельтера, XX — при женском псевдогермафродитизме).

1. В случае, если синдром Тернера подтверждается низким уровнем эстрогенов и андрогенов, а также отсутствием яичников, показаны эстрогены (для снятия гипоплазии молочных желез и влагалища). Больную следует предупредить о бесплодии. Больных с тестикулярной феминизацией полностью выраженной, с женской сомой и психикой надлежит рассматривать как женщин и рекомендуется предупреждать о бесплодии. Ранее рекомендовавшееся превентивное удаление семенников (во избежание их злокачественного перерождения), по самым последним данным Гаузера (Hauser, 1961), категорически отвергается ввиду относительной редкости этого перерождения.

2. Наличие женского полового хроматина при мужском фенотипе свидетельствует о синдроме Клайнфельтера. При подтверждении диагноза (гинекомастия, гипогенитализм, повышенное выделение гонадотропинов в моче) некоторое улучшение дают андрогенные гормоны (несмотря на то, что они усиленно выделяются в моче), в частности метилтестостерон. Больные с завершенным

синдромом феминизации семенников должны рассматриваться как женщины и маскулинизацию производить не следует. Свои рекомендации Теодори заканчивает указанием, что лечебные мероприятия должны назначаться с учетом психики больного и его предшествующего воспитания во избежание возможных тяжелых психических последствий гормональной и конституциональной перестройки.

В заключение следует отметить, что предложения Теодори не носят окончательного характера. Так, Рабох и Блеха (Raboch, Bleha, 1960) у юноши с синдромом Клайнфельтера отметили очень высокую одаренность, которая может быть связана с частичным снятием последствий синдрома инъекциями метилтестостерона. Терапия эстрогенами показана при синдроме трисомия-Х.

Эти рецептуры требуют большого уточнения и строгой индивидуализации при применении в соответствии с возрастом и психикой пациента. Вопросы терапии подробно рассмотрены в книге Оверцира «Интерсексуальность» (1961), лечение гипоспадии см. Савченко Н. Е., 1962 .

В 1961 г. по проблеме хромосомных болезней опубликовано большое число крупных обзоров (Hirschhorn, Cooper, 1961; Sohval, 1961; Polani et al., 1961; Gardner et al., 1961; Ferguson-Smith, 1961).

Вследствие сложности рассмотренных вопросов мы приводим краткие выводы по разделу хромосомных болезней.

1. Усовершенствование методов изучения хромосом человека и порожденные этим открытия вносят важные изменения в некоторые представления медицинской науки. Чрезвычайно важные данные получены и в области этиологии эмбриопатий.

2. Хромосомный комплекс человека состоит из 22 пар аутосом и пары половых хромосом. Если при образовании яйцеклетки происходит нерасхождение пары небольших хромосом № 21 и эта пара хромосом остается в яйцеклетке, не входит в направительное тельце (что происходит, вероятно, в половине случаев нерасхождения), то оплодотворение нормальным спермием дает зиготу, трисомную по этой хромосоме, и рождается ребенок с синдромом Дауна. Таким же образом нерасхождение половых хромосом в овогенезе или сперматогенезе приводит к образованию аберрантной зиготы с половыми

хромосомами XXY (синдром Клайнфельтера), X (синдром Шерешевского — Тернера), XXX (синдром трисомия-X) или Y (зигота гибнет).

3. Установление хромосомной этиологии этой группы синдромов раскрывает существование прежде неизвестной, но очень важной и многочисленной группы болезней человека, вызываемых нерасхождением пар хромосом при гаметогенезе.

4. Для установления фактической частоты нерасхождения хромосомы № 21 и половых хромосом в эмпирические данные о частоте синдрома Дауна (0,15%) и о частоте трех синдромов, обусловленных нерасхождением половых хромосом (0,2%), нужно внести некоторые поправки: так, лишь в половине случаев нерасхождения хромосомы № 21 появляется трисомная зигота, дающая ребенка с болезнью Дауна, в половине же случаев появляется моносомная зигота, лишенная одной хромосомы № 21 и гибнущая в ходе эмбриогенеза. С внесением этих поправок средняя частота нерасхождения хромосомы № 21 или половой хромосомы составляет около 0,3—0,25% от общего числа развивающихся зигот.

5. Появление младенцев с очень тяжелыми уродствами, обусловленными трисомией по хромосомам из группы 13—15 и 16—18, свидетельствует о реальном существовании нерасхождений многих хромосом и о том, что эти аномалии, как правило, вызывают гибель на различных стадиях эмбриогенеза.

6. Если исходить из установленной частоты нерасхождения хромосомы № 21 или половой хромосомы, то суммарная частота нерасхождения какой-либо одной пары хромосом из 23 пар должна составлять около 5—7% от общего числа развивающихся зигот.

7. Открытие массового характера хромосомных аномалий заставляет обратить внимание на предзачаточные факторы, обусловливающие нерасхождения хромосом, особенно у женщин в возрасте, близком к 40 годам и старше, у которых частота нерасхождений хромосомы № 21 повышается в десятки раз по сравнению с молодыми женщинами. Процесс расхождения хромосом при образовании гамет, по-видимому, высокочувствителен к ионизирующему излучению и к некоторым другим факторам среды, роль которых настоятельно необходимо изучить для специфической профилактики спонтан-

ных абортов, синдрома Дауна и других врожденных аномалий.

8. Разнообразие хромосомных аномалий человека почти безгранично, так как наряду с почти 50 разными типами трисомий и моносомий, большей частью летальными на эмбриональной стадии, обнаружено большое число различных дефектов, обусловленных транслокациями разных участков хромосом.

9. Возможность быстрого и раннего диагноза врожденных конституциональных аномалий, обусловленных нерасхождением половых хромосом (синдромы Клайнфельтера, Шерешевского—Тернера, трисомия-X), путем определения характера полового хроматина требует широкого использования этого диагностического метода педиатрами, эндокринологами, психиатрами и врачами клинических лабораторий.,

10. Применение ранней и точной диагностики хромосомных нарушений определения пола позволяет не только точно проводить дифференциальную диагностику болезней первично хромосомной и первично эндокринной этиологии, но и проводить раннее целенаправленное гормональное и хирургическое лечение заболеваний половой системы.

ЛИТЕРАТУРА

Азарова В. Я. Половой хроматин в печени куриного эмбриона. ДАН, 1961, **140**, № 6, 1471—1472.

Андрес А. Г., Навашин М. С. Морфологический анализ хромосом человека. Труды Медико-генетического института, 1936, **4**, 1—54.

Давиденков С. Н., Эфроимсон В. П. Наследственность человека. Большая Медицинская Энциклопедия, 1961, т. **19**, 1020—1075.

Струцовская Б. Л. Монголоидная идиотия по материалам киевских детконсультаций. Журнал по изучению раннего детского возраста, 1931, **11**, № 3, 140—145; № 4, 210—215.

Шерешевский Н. А. К вопросу о сочетании уродства с эндокринопатиями. Вестник эндокринологии, 1925, **1**, № 4, 295—301.

Шибаева С. М. Половой хроматин и его значение в патологии. Архив патологии, 1960, **22**, № 5, 3—17.

Эфроимсон В. П. Возникновение, первые успехи и значение медицинской цитогенетики. Цитология, 1960, **2**, № 3, 364—370.

Эфроимсон В. П. Биохимия наследственных болезней человека. Журнал Всесоюзного химического общества имени Менделеева, 1961, **6**, № 3, 305—314.

Эфроимсон В. П. Определение действия радиации на наследственность человека посредством учета хромосомных болезней.

Бюллетень Московского общества испытателей природы, 1961, Отд. биологии, 1961, **66**, № 3, 150—152.

Эфроимсон В. П. Хромосомные эмбриопатии человека. Вестник АМН, 1962, 17, № 11, 43—50.

Baikie A. G., Court Brown W. M., Jacobs P. A. Chromosome studies in letkaemia. Lancet, 1961, N 7177, 615.

Barr M. L., Bertram E. G. A morphological distinction between neurones of the male and female, and the behavior of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. Nature, 1949, **161**, N 4148, 676—677.

Barr M. L., Carr H. XXX and XXXX females, XXXY males, an XXYY male, an XO/XXX mosaic, XY complex in pure gonadal dysgenesis. The Human Chromosome Newsletter, 1960, N 2, 3.

Barr M. L. Sex chromatin and phenotype in man. Science, 1959, **130**, N 3377, 679—685.

Benda C. E. Mongolism and cretinism. New York, 1949, 1—310.

Benda C. E. The child with mongolism, N. G.—L., 1960, 1—276.

Beolchini P. E. Ricerche statistiche e genetiche sulle malformazioni congenite. 1. Età dei genitori e malformazioni congenite. Acta Genet. med. Gemel., 1959, **8**, N 4, 493—510.

Beutler E., Seh M., Fairbanks V. F. The normal human female as a mosaic of X-chromosome activity: studies using the gene for G-6-PD-deficiency as a marker. Proc. Nat Acad. Sci. (USA), 1962, **48**, № 1, 9—16.

Blank C. E., Bishop A., Caley J. P. Example of XY/XO mosaicism. Lancet, 1960, 31/XII, № 7166, 1450.

Böök J. A., Santesson B. Malformation syndrome in man associated with triploidy (69 chromosomes). Lancet, 1960, № 7129, 858—859.

Book J. A. et al. A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes Am. J. Hum. Genet., 1960, **12**, № 3, 384—388.

Bottura C., Ferrari I., Veiga A. A. Chromosome abnormalities in Waldenström's macroglobulinaemia. Lancet, 1961, 27/V, N 7187, 1170.

Bottura C., Ferrari I., Veiga A. A. Caryotype anomal dans la leucémie aiguë. Acta Haemat., 1961, **26**, № 1, 44—49.

Boyer S. H. et al. The lack of influence of parental age and birth order in the aetiology of nuclear sex-chromatin negative Turner's syndrome. Ann. Hum. Genet., 1961, **25**, № 3, 215—226.

Buchanan J. Mongolism—a public health problem. J. Royal Inst. Publ. Health & Hyg., 1961, **24**, № 2, 43—46; № 3, 61—67.

Butler L. J. et al. A chromosomal aberration associated with multiple congenital anomalies. Lancet, 1962, 9/VI, № 7241, 1241.

Carr D. H. et al An XXXX sex chromosome complex in two mentally defective females. Canad. med. Assoc. J., 1961, **84**, № 3, 131—137.

Carter C. O. Maternal radiation and Down's syndrom (Mongolism). Lancet, 1961, 4/XI, № 7210, 1042.

Carter C. O. et al. Chromosome translocation as a cause of familial mongolism. Lancet, 1960, 24/IX, № 7152, 678—680.

Chu E. et al. Karyotypic analysis of a male pseudohermaphrodite with the syndrome of feminizing testes. J. clin. Endocrinol. Metabol., 1960, **20**, № 12, 1609—1613.

Conen P. E. et al. A probable partial deletion of the Y-chromosome in an intersex patient. Lancet, 1961, N 7197, 294—295.

Coppen A., Cowie V. Maternal health and mongolism. Brit. med J., 1960, 5189, 1843—1847.

Crooke A. C. Hayward M. D. Mosaicism in Klinefelter's syndrome. Lancet, 1960, N 7135, 1198.

De Assis L. M. et al. Chromosomal constitution and nuclear sex of a true hermaphrodite. Lancet, N 1960, 7142, 129—130.

De la Chapelle A. Cytogenetical and clinical observations in female gonadal dysgenesis. Acta Endocrinol., 1962, Suppl. **65**, **39**, 2, 175—182.

Delhanty G. et al. Triploid cells in human embryo. Lancet, 1961, N 7189, 1286.

Dunsdon M. J. et al. Upper end range of intelligence in mongolism. Lancet, 1960, N 7124, 565—568.

Ferguson-Smith M. A. et al. Primary amentia and micro-orchidism associated with an XXXУ sex-chromosome constitution. Lancet, 1960, 23/VII, N 7143, 184—186.

Ferguson-Smith M. A. Chromosomes and human disease. Progress in medical genetics. N. Y.—L., 1961, **1**, 292—334.

Ferrier P. et al. Chromatine-positive gonadal dysgenesis. and mosaicism. Lancet, 1961, N 7187, 1170—1171.

Fitzgerald P. H. Chromosomes of two cases of human chronic myeloid leukaemia. Nature, 1962, **194**, N 4826, 393.

Firzgerald P. H. A possible supernumerary chromosome associated with dystrophia myotonica. Lancet, 1962, 1/IX, N 7253, 456—457.

Fitzgerald P. H. The Ph chromosome in uncultured leukocytes and marrow cells from human chronic granulocytic leukaemia. Exp. Cell Research., 1962, **26**, N 1, 220—222.

Ford G. E. et al. The chromosomes in a patient showing both mongolism and Klinefelter's syndrome. Lancet, 1959, N 7075, 709—710.

Ford C. E. et al. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). Lancet, 1959, N 7075, 711—713.

Fraser J. H. et al. The XXX syndrome. Frequency among mental defectives and fertility. Lancet, 1960, 17/IX, N 7151, 626—627.

Gagnon J. et al. Double trisomie autosomique à 47 chromosomes. (21+18). Unions med. Canad. Bull., 1961, **60**, N 11, 1220—1226.

Genetic mechanisms in human disease. Chromosomal aberrations Springfield, 1961, 1—592.

Gerard-Lefebvre M. et al. Enquête sur le mongolisme dans le Nord de la France; essai d'étude étiopathogénique. Arch. franç. péd., 1953, **10**, N 8, 834—849.

Goodman N., Tizard J. Prevalence of imbecility and indiocy among children. Brit. med. J., 1962, N 5273, 216—219.

Grouchy J. et al. Further abnormalities of the X-chromosome in primary amenorrhoea or in severe oligomenorrhoea. Lancet, 1961, N 7205, 777—778.

Gunz F. W. et al. An abnormal chromosome in chronic lymphocytic leukaemia. Brit. med. J., 1962, 27/XI, N 5312, 1097.

Hahnhart E. 800 Fälle von Mongolismus in konstitutioneller Betrachtung. Arch. J. Klaus—Stift. Vererbungsfors., 1960, 35, 1—312.

Hamerton J. L. et al. Sex chromosome abnormalities in a population of mentally defective children. Brit. med. J., 1962, 27/I, N 5273, 220—223.

Harnden D. G., Jacobs P. A. Cytogenetics of abnormal sexual development in man. Brit. med. Bull,, 1961, **17**, N 3, 206—212.

Hauser J. A. Testikuläre Feminisierung. В сб.: Die Intersexualität, 1961, 261—282.

Hirschhorn K., Decker W. H., Cooper H. L. Human intersex with chromosome mosaicism of type XY/XO. New Engl. J. med., 1960, **263**, N 21, 1044—1048.

Hirschhorn K. R., Cooper H. L. Chromosomal aberrations in human disease. Am. J. med., 1961, **31**, 442—470.

Hungerford D. A. et al. Chromosomal constitution of human phenotypic intersex. Am. J. Hum. Genet,, 1959, **11**, N 3, 215—236.

Israelson W. J., Taylor A. I. Chromatin-positive presumed Klinefelter's syndrome. Survey of boys in London schools for educationally subnormal children. Brit. med. J.. 1961, 4/III, N 5226, 633—635.

Jacob G. F. Diagnosis of malignancy by chromosome counts. Lancet, 1961, 23/IX, N 7204, 724.

Jacobs P. A. et al. The somatic chromosomes in mongolism. Lancet, 1959, N 7075, 710.

Jacobs P. A. et al. Evidence for the existence of the human «super female». Lancet, 1959, 2, 26/IX, N 7100, 423—425.

Jacobs P. A. et al. Abnormalities involving the X-chromosome in women. Lancet, 1960, 4/VII, N 7136, 1213—1216.

Jacobs P. A., Strong J. A. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. Nature, 1959, **183**, N. 4657, 302—303.

Jagiello G. Prevalence of testicular feminization. Lancet, 1962, 1, N 7224, 329.

Kalb H. Zur Kenntnis des Mongolismus. Acta Anthropol., 1957. N 1, 1—66.

Kinlough M. A., Robson H. N. Study of chromosomes in human leukaemia by a direct method. Brit. med. I., 1961, 21/X, N 5259, 1052—1055.

Klebanov D. Hunger und psychische Erregungen als Ovar-und Keimschädigungen. Geburtsh. Frauenheilk., 1948, N 12, 7—8, 812—819.

Lejeune J. et al. Analyse caryotypique de trois pseudohermaphrodites masculins. C. r. Acad. sci., 1960, **250**, N 3, 618—620.

Lejeune J. et al. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. C. r. Acad. sci., 1959, **248**, N 11, 1721—1722.

Lenz W. Klinik und Therapie genetisch bedingter Störungen. Dtsch. med. Wschr., 1959, **84**, N. 40, 1809—1817.

Lenz W. Die Abhängigkeit der Missbildungen vom Alter der Eltern. В кн.: Deutsche Ges. inn. Med. Verhandlungen, München, 1959, 74—88.

Lenz W. H. et al. Die Ätiologie des Klinefelter-Syndroms. Ein Beitrag zur Chromosomenpathologie des Menschen. Schweiz. med. Wschr., 1959, **89**, N 28, 727—731.

Maclean N. The drumsticks of polymorphonuclear leucocytes in sex-chromosome abnormalities. Lancet, 1962, 2/VI, N 7240, 1154—1158.

Maclean N., Harnden D. G., Court Brown W. M. Abnormalities of sex chromosome condition in newborn babies. Lancet, 1961, 19/VIII, N 7199, 406—408.

Mavor J. W. The production of non-disjunction by X-rays. J. Exp. Zool., 1924, **39**, N 2, 381—432.

Mckeown T. H., Record R. J. Malformations in a population observed for five years after birth. Ciba Foundation Symposium on Congenital Malformations, London, 1960, 2—21.

Moorhead P. S. et al. Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood. Exp. Cell Res., 1960, **20**, N 3, 613—616.

Muldal S., Ockey C. H. Muscular dystrophy and deletion of Y-chromosome. Lancet, 1961, 9/IX, N 7202, 601.

Murphy D. P. The birth of congenitally malformed children in relation to maternal age. Ann. N. Y. Acad. sci., 1954, **57**, N. 5, 503—506.

Nachtsheim H. Chromosomenaberrationen beim Menschen und ihre Bedeutung für die Entstehung von Missbildungen. Naturwissenschaften., 1962, VI, **49**, N. 12, 265—276.

Netter A. et al. Dysgénésie gonadique avec chromatine XY. Ann. Endocrinol., 1960. **21**, N 2, 257—265.

Niermann H., Schoeller L. Familienuntersuchungen bei 20 Patienten mit chromatinpositivem Klinefelter-Syndrom. Ztschr. menschl. Vererb. u. Konstitutionsl., 1960, **35**, N 4, 395—402.

Nilsson J. M. et al. Haemophilia in a girl with male sex-chromatin pattern. Lancet, 1959, N 7097, 264—266.

Nowell P. C., Hungerford D. A. A minute chromosome in human chronic granulocyte leukemia. Science, 1960, **132**, N 3438, 1496 (49).

Nowell P. C,. Hungerford D. A. Chromosome studies in human leukemia. II. Chronic granulocytic leukemia. J. Nat. Cancer Inst., 1961, **27**, N 5, 1013—1035.

Oikawa K., Blizzard R. M. Chromosomal studies of patients with congenital anomalies simulating those of gonadal aplasia: including a case of true gonadal and sex reversal. New. Engl. J. Med.. 1961, **264**, N 1009—1015.

Overzier C. Die Intersexualität. Stuttgart, 1961, 1—560.

Penrose L. S. Mongolian idiocy (mongolism) and maternal age. Ann. N. Y. Acad. sci., 1954, **57**, N 5, 494—502.

Penrose L. S. Genetical causes of malformation and the search for their origins. Ciba Foundation Symposium on Congenital Malformations. London, 1960, 22—31.

Penrose L. S, Mongolism. Brit. med. Bull., 1961, **17**, N 3, 184—189.

Penrose L. S. Paternal age in mongolism. Lancet, 1962, N 7239, 1101.

Penrose L. S., Delhanty J. Triploid cell cultures from a macerated foetus. Lancet, 1961, 10/VI, N 7189, 1261—1262.

Raboch J., Bleha O. Über ein echtes klinefeltersches Syndrom mit kompletter Spermiogenese. Endokrinologia, 1960, 39, N 3—4, 203—207.

Raphael T., Show M. W. Chromosome studies in schizophrenia J. Am. Med Assoc., 1963, **183**, N 12, 1022—1028.

Recent advances in human genetics (Penrose L. S., edit.), London, 1961, VIII, 1—194.

Russel L. B., Saylors C. L. Factors causing a high frequency of mice having the XO sex-chromosome constitution. Science, 1960, 29/IV, 131 N 3409, 1321—1322.

Sandberg A. A. et al. An XYY human male. Lancet, 1961, 26/VIII, N 7200, 488—489.

Sandberg A. A. et al. The in vivo chromosome constitution of marrow from 34 human leukaemias and 60 nonleukemic controls Cancer Res., 1961, **21**, N 5, 678—689.

Sanderson A. R. Rapid nuclear sexing. Lancet, 1960, 4/VI, 1, N 7136, 1252.

Sanderson A. R., Stewart J. S. S. Nuclear sexing with aceto-orcein. Brit. med. J., 1961, 31/X, N 5259, 1065—1067.

Shah P. N. et al. A new variant of human intersex with discussion on the developmental aspects. Brit. med. J, 1961, N 5250, 474—477.

Slater E. Birth order and maternal age of homosexuals. Lancet, 1962, 13/I, N 7220, 69—71.

Smith D. W. et al. Autosomal trisomy syndromes. Lancet, 1961, N 7195, 211—212.

Sohval A. R. Recent progress in human chromosome analysis and its relation to sex chromatin Am. J. Med., 1961, **31**, N 3, 397—441.

Spriggs A. I., Boddington M. M. Chromosomes of Sternberg—Reed cells. Lancet, 1962, 21/VII, N 7247, 153.

Stewart J. S. S. Testicular feminisation and colour—blindness. Lancet, 1959, 17/IX, N 7103, 592—594.

Stewart J. S. S., Sanderson A. R. Fertility and oligophrenia in an apparent triplo-X female. Lancet, 1960, 2/VIII, N 7140, 21—23.

Stott D. H. Mongolism related to emotional shock in early pregnancy Vita Hum., 1961, **4**, N 1/2, 57—76.

Subray N., Prabhaker N. Sex chromatin anomalies in newborn babies in India, Science, 1962. 29/VI, **136**, N 3522, 1116.

Teodori U. Sesso cromatinico, gonadico, somatico e psichico. Ras. clin. sci., 1961, **37**, N 6, 161—166.

Tough J. et al. Cytogenetic studies in chronic myeloid leukaemia and acute leukaemia associated with mongolism. Lancet, 1961, N 7174, 411—417.

Turner B., Jennings A. N. Trisomy for chromosome 22. Lancet, 1961, N 7192. 49—50.

Turner H. H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. Endocrinology, 1958, **23**, N 5, 566—574.

Turpin R., Lejeune J. Chromosome translocation in man. Lancet. 1961, N 7177, 616—617.

Uchida J. A., Bowman J. M. XXX 18-trisomy. Lancet, 1961, 11/XI, N 7211, 1094.

Vaharu T. et el. Gonadal dysplasia and enlarged phallus in a girl with 45 chromosomes plus «fragment». Lancet, 1961, N 7190, 1351.

Vislie H. et al. Chromosome abnormalities in a mother and two mentally retarded children. Lancet, 1962, 14/VII, 7246, 76—78.

Wang H. C. et al. Ring chromosomes in human beings. Nature, 1962, **195**, N 4842, 733—744.

Wijck J. A. M. et al. Anomalies in the Y-chromosome. Lancet, 1959, 27/I, 1, N 7222, 218.

Willemse C. H. A patient suffering from Turner's syndrome and acromegaly. Acta Endocrinol., 1962, **39**, N 2, 204—212.

ГЛАВА IX

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГЕНОВ И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА

1. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГЕНОВ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ПАТОЛОГИЙ ЧЕЛОВЕКА

Индивидуальная изменчивость человека частью обусловлена наследственными факторами, частью факторами среды и взаимодействиями генетических факторов со средовыми.

Многие важные особенности человека, как, например, его условнорефлекторная система, формируются в ходе взаимодействия со средой и лабильно меняются в ходе этого взаимодействия. Вместе с тем сильное влияние на множество индивидуальных особенностей оказывает наследственность. Убедительным и демонстративным доказательством роли наследственности является доходящее до неразличимости физическое сходство однояйцевых близнецов-партнеров, обнаруживаемое даже в тех случаях, когда оба близнеца с рождения или с раннего детства воспитываются в резко различных условиях.

Наследственная доля изменчивости человека, его отклонения от условной средней нормы слагаются из отклонений количественного и качественного характера. Очень часто именно качественный характер имеют наследственные заболевания, вызванные мутантными генами. Эти наследственные заболевания имеют научное значение, независимое от их распространения и частоты, давая представления как о природе обмена веществ, так и о регуляции обмена веществ наследственными факторами. Многие наследственные изменения обмена остаются необнаруженными, потому что вызывают слишком слабые, внешне не проявляющиеся нарушения, обнаруживаемые лишь тонкими методами анализа. Другие наследственные изменения столь резко нарушают обмен, что обладатели этих наследственных дефектов погибают на эмбриональной стадии. Эти наследственные изменения остаются неизученными и неописанными именно в силу своей тяжести. Между этими двумя крайностями располагается широкий спектр различных наследственных изменений обмена углеводов, аминокислот, липидов, стероидов, пуринов и пиримидинов, металлов, порфиринов и других веществ, кровотворной системы, белков плазмы крови, ферментов почек и т. д.

Следуя общепринятой схеме, болезни человека по соотносительной этиологической роли наследственности и среды можно подразделить на следующие пять основных групп.

1. Болезни, проявляющиеся лишь у людей с определенным генотипом, притом независимо от внешних условий (хондродистрофия, гемофилия, гентингтонова хорея, синдром Дауна, пигментная ксеродерма и др.).

2. Болезни, появляющиеся только у людей с определенным генотипом, однако лишь при наличии определенных факторов среды (подагра).

3. Болезни, появляющиеся у людей с разным генотипом, но с частотой и тяжестью, зависящими от генотипа и среды (эссенциальная гипертония, язва двенадцатиперстной кишки).

4. Болезни, появляющиеся при любом генотипе, но по тяжести и частоте зависящие от генотипа (туберкулез, кариез зубов).

5. Болезни, частота и тяжесть которых полностью зависят от внешних факторов.

На протяжении многих десятилетий генетика разрабатывала главным образом проблемы, связанные с механизмом передачи наследственных факторов от родителей потомству. Затем после установления универсальности законов Менделя, хромосомного механизма распределения генов, установления линейности расположения генов, на первое место встали проблемы искусственного изменения гена (главным образом под действием ионизирующей радиации и химических агентов), а также проблемы эволюционно-генетические, связанные с действием отбора на наследственно-гетерогенные популяции. Лишь после широкой разработки этих проблем благодаря параллельному развитию биохимии, в результате тесного контакта генетики с биохимией, иммунологией, микробиологией, физикой, математикой и рядом других наук, благодаря использованию чрезвычайно широкого круга объектов исследования стало возможным изучение действия генов в онтогенезе, которое выявляется изменениями, возникающими в результате замены нормального гена его мутантным аллелем.

Еще в начале XX века А. Геррод (1908), изучая ряд наследственных болезней обмена, а именно цистинурию, альбинизм, алькаптонурию и пентозурию, пришел к заключению, что эти и некоторые другие пожизненно длящиеся болезни обусловлены пониженной активностью или полным отсутствием фермента, управляющего определенным этапом обмена. Действительно, появление гомогентизиновой кислоты в моче больных алькаптонурией обусловлено отсутствием фермента, ее окисляющего (как впоследствии установлено, инактивностью оксидазы гомогентизиновой кислоты в ткани печени); альбинизм вызван блокадой образования меланина (вследствие неспособности меланоцитов синтезировать тирозиназу, превращающую тирозин в допа-хинон, являющийся источником образования меланина); пентозурия обусловлена блокадой обмена ксилулозы и т. д.

Идеи Геррода получили конкретную химическую формулировку и всеобщее признание лишь спустя многие десятилетия, но одновременно с его исследованиями были осуществлены работы, показавшие, что наследственные различия окраски цветков у растений обусловлены различиями в структуре молекул антоциана. Этот первый перевод действия наследственных факторов менделирующих генов на язык химии был восторженно оценен К. А. Тимирязевым, как им были восторженно приняты и первые данные, свидетельствующие о связи генов с определенными материальными структурами клеток (несмотря на недооценку им общего значения менделевских закономерностей).

Но решающую роль в изучении механизма этих изменений сыграли методы массового получения мутаций у микробов и массовое изучение тех изменений биосинтеза, которые обусловливаются заменой нормального гена мутантным. Типичный ход исследований заключался в том, что подвергнутые мутагенным воздействиям клетки (бактериальные, грибные) высевали на полную среду, содержащую самый широкий набор веществ, в которых могла нуждаться клетка. В результате такого посева каждая облученная индивидуальная клетка превращалась в колонию. Затем клетки каждой индивидуальной колонии пересевали на минимальную синтетическую среду; посредством такого посева устанавливали, какие колонии, сохранив способность роста на полной среде, в силу происшедшей мутации утратили способность к росту на среде минимальной. Далее каждую индивидуальную колонию, утратившую способность роста на минимальной среде, высевали на серию сред, в которые к минимальной среде добавляли какой-либо один витамин или одну аминокислоту. В результате такого посева выяснялся этап синтеза, нарушенный в результате данной мутации.

Массовое получение и изучение биохимических мутантов у грибов и растений показали, что каждый нормальный ген продуцирует, как правило, какой-либо строго определенный фермент, а мутирование этого гена приводит к отсутствию фермента или изменению его активности. Роль гена как детерминатора определенного белка или фермента, продемонстрированная на многих микроорганизмах, в первую очередь на плесени Neurospora crassa и на бактериях Escherichia coli и Salmonella tuphimurium, определяет и ряд явлений генетики человека.

Исследования по биохимической генетике пигментов у дрозофилы и мутантов плесени Neurospora crossa, в которых эффект отдельного генного различия удалось проследить до уровня определенной биохимической реакции, привели Бидля и Татума (Beadle, Tatum, 1941) к следующей формулировке.

1. Все биохимические процессы у всех живых организмов управляются наследственными факторами.
2. Все эти биохимические процессы можно расчленить на ряд отдельных ступенчатых реакций.
3. Каждая отдельная биохимическая реакция в конечном счете контролируется одним определенным геном.
4. Изменения одного гена вызывают лишь изменение способности клетки осуществить одну первичную химическую реакцию.

В результате изучения большого числа мутаций у микробов, проделанных в последние годы, было установлено, что возникшие в результате разных мутаций наследственные дефекты какой-либо определенной ферментативной функции, как правило, отличаются друг от друга.

Оказалось, что у некоторых мутантов вообще исчезает и фермент, и тот белок, который выполнял данную ферментативную функцию. У других мутантов соответствующий белок образуется, однако фермент по тому или иному свойству (активности, температурному оптимуму, оптимуму рН и т. д.) у разных мутантов различен. Например, некоторые мутанты продуцируют белок, перекрестно реагирующий с антисыворотками против нормального фермента, но этот белок лишен ферментативной активности. Очевидно, у мутантов этой группы изменена активная группа фермента, но сохранен антигенный детерминант. По всей вероятности, разные мутации управляющего гена меняют различные аминокислоты в полипептиде фермента. Дальнейшее изучение мутаций, нарушающих данную ферментативную активность, раскроет их гетерогенность в отношении индивидуальных аминокислот, изменяемых мутациями в управляющем гене, как это было показано впервые на мутациях, изменяющих структуру гемоглобина у человека.

В опытах на фагах и бактериях удалось раскрыть тонкую структуру гена и показать, что структура синтезируемой под его управлением полипептидной цепи меняется уже при изменении одного—двух нуклеотидов из числа многих сотен, входящих в генный участок ДНК. Стало ясно, что в основе формирования строго определенного белка или специфического фермента под влиянием гена лежит детерминация последовательности расположения различных аминокислот в соответствии с кодом расположения пуриновых и пиримидиновых оснований в ДНК генной молекулы. Структура гена определяет наличие или отсутствие, либо изменение определенных белков, что отчетливо проявляется в моногибридном наследовании различных антигенных особенностей организмов.

Наследственное изменение синтеза фермента или белка может иметь разные последствия. Если схематически изобразить нормальный ход какого-либо процесса обмена как последовательное трехэтапное превращение вещества в направлении А → Б → В → Г, идущее при участии трех ферментов: Аф, Бф, Вф, вырабатываемых под управлением трех генов: Аг, Бг, Вг, то при мутационном изменении гена Вг и соответствующей инактивации фермента Вф могут иметь место следующие явления.

1. Блокада образования вещества Г или каких-либо веществ, для которых вещество Г является единственным предшественником. Так, например, при гликогенозе наследственная инактивность глюкозо-6-фосфатазы вызывает блокаду превращения глюкозо-6-фосфата в глюкозу. Блокада сопряжения йодтирозинов в йодтиронины или блокада процесса освобождения йода из йодтирозина в результате наследственной инактивности дейодиназы вызывает разные формы кретинизма, обусловленного нехваткой гормона щитовидной железы; блокада одного из этапов синтеза кортизона вызывает адреногенитальный синдром; наследственная инактивность тирозиназы блокирует образование отдаленного «незаменимого» предшественника меланина, вызывая тем самым альбинизм. Блокада ферментов синтеза конечного вещества Г может приводить и к более сложным последствиям, например в случае блокады образования гормона.

Наследственная ферментативная блокада превращения вещества В в Г может приводить к усиленному накоплению вещества В и к депонированию его в организме. Такое депонирование характерно для наследственных дефектов активности различных фосфорилаз, выражающихся в гликогенозах ткани печени или мышечных тканей, или для билирубинемии, вызванной инактивностью глюкуронилтрансферазы. Блокирование обменного процесса на этапе перехода В в Г может вести к выделению вещества В с мочой, примером чего служит появление гомогентизиновой кислоты в моче при алькаптонурии или ксилулозы при пентозурии.

2. Если реакции превращения А в Б и Б в В обратимы, то блокада превращения вещества В в Г может вести к накоплению в организме вещества А, отдаленного предшественника В. Так, при рецессивно наследующейся инактивности глюкозо-6-фосфатазы накапливается не глюкозо-6-фосфат и даже не его непосредст-

венный предшественник, а гликоген (в печени при болезни Гирке). Блокада превращения В в Г может вызвать и усиление использования второстепенного пути обмена: при фенилкетонурии аутосомно-рецессивно наследующаяся инактивность фенилаланингидроксилазы ведет не только к накоплению вещества (фенилаланина), нормальный обмен которого блокирован, но и к образованию очень больших количеств фенилкетонов, в частности к выделению фенилпировиноградной кислоты с мочой. Наследственная блокада обмена глиоксаловой кислоты вызывает повышенное выделение щавелевой кислоты с мочой.

Наследственные дефекты активности могут отражаться на процессах обмена, нарушая проникновение метаболитов в клетку; дефекты ферментов ответственны за нарушения переноса в почечных канальцах при цистинурии и почечной глюкозурии.

Регуляция по принципу обратной связи осуществляется на основе различных механизмов. В некоторых случаях вещество, образующееся в конце цепи реакций, конкурирует с одним из промежуточных субстратов за связывающий участок молекулы фермента. Это создает химический гомеостаз, поддерживающий постоянство выработки конечного вещества. В других случаях темпы синтеза решающего фермента регулируются веществом, образующимся под влиянием этого фермента. Темпы многих синтезов зависят от тонкой цитоархитектоники. Возможно, что ареактивность органа-мишени при таких болезнях, как, например, нефрогенный несахарный диабет, псевдогиперпаратиреодия, а также рахит, не поддающийся лечению нормальными дозами витамина D, объясняется отсутствием специфического белка, способного связывать гормон или витамин. Изменение одного гена, вызывая наследственную инактивацию или отсутствие фермента либо другого белка, может повлечь за собой множество фенотипических изменений. Способность одного мутантного гена вызвать изменения многих признаков, органов, процессов, получила название плейотропии.

Очень большое число наследственных отклонений от нормы проходит асимптоматично и не влечет за собой никаких клинических последствий. В качестве примеров можно назвать пентозурию, выделение β-аминомасляной кислоты в моче, наличие альбумина β в крови, способность ощущать горький вкус фенилтиомочевины, неспособность ощущать запах цианистого калия.

Некоторые наследственные аномалии клинически проявляются лишь при воздействии особых провоцирующих факторов среды, иногда обычных или неизбежных, иногда редких и специфичных. Так, различные формы гемофилии являются лишь при травмах, но столь обычных, что они непременно и многократно имеют место в жизни гемофилика. С другой стороны, сцепленно с полом наследующееся предрасположение к гемолитической анемии реализуется лишь при особых провоцирующих воздействиях. Акаталазия (отсутствие каталазы в крови), при наличии инфекции носоглотки дающая тяжелейшие последствия, без такой инфекции, без воздействия бактериальной перекиси водорода на наследственно-восприимчивые ткани, не вызывает клинических последствий. Наследственная печеночная порфирия резко обостряется при приеме барбитуратов. Наследственная билирубинемия в большинстве случаев не вызывает тяжелых последствий и опасна лишь при образовании желчных камней.

Подобно болезням травматической, инфекционной, алиментарной, эндокринной или любой иной этиологии наследственные болезни поддаются лечебным воздействиям. Но, как и в случае болезней инфекционных, эффективность лечения резко повышается при правильном установлении этиологического фактора. Несмотря на относительную молодость медицинской генетики, на огромное разнообразие наследственных дефектов, обнаруживаемых у человека, в ряде случаев установление наследственной этиологии болезни и раскрытие механизма действия аномального гена по системе ген → фермент, ген → гормон открыли совершенно новые пути лечебного вмешательства, как это будет далее показано на примере некоторых наследственных болезней обмена.

Поскольку эффект мутантного гена осуществляется преимущественно в форме изменения строго определенного биохимического синтеза, установление наследственного характера болезни открывает возможность воздействия на всю цепь реакций, в результате которых унаследованный аномальный ген дает проявление в виде аномального биохимического, физиологического или формообразовательного процесса. Заместительная терапия применяется при различных гормональных заболеваниях. Так, сахарный диабет лечится инсулином и другими препаратами; наследственные формы гипотиреоидии излечиваются гормоном щитовидной железы, а идиопатическая тетания — гормоном паращитовидной железы. Повышенная секреция гормона, например при наследственной базедовой болезни, излечивается удалением части железы или лучевой терапией. Важную роль в течении наследственных болезней играют хирургические операции, устраняющие уже сформированный дефект.

К числу хирургически излечимых аномалий наследственной этиологии относятся врожденные дефекты, как, например, косолапость, врожденный вывих бедра, заячья губа, волчья пасть, полидактилия, синдактилия, врожденный стеноз привратника. Хирургическое вмешательство улучшает слух при отосклерозе. Неправильность прикуса исправляется методами ортодонтии.

В лечении некоторых наследственных заболеваний данные генетики играли второстепенную роль, но, например, раскрытие наследственной этиологии, а отсюда всего механизма эритробластоза позволило разработать и массово применить действенные методы диагностики и лечения. Определение резус-генотипа матери и отца указывает на угрозу резус-несовместимости, облегчает срочный диагноз болезни плода или новорожденного и позволяет экстренно применить кесарево сечение или заменное переливание крови младенцу. Эти срочные воздействия позволили в огромном большинстве случаев предупредить летальный исход или серьезное отравление младенца продуктами гемолиза эритроцитов.

Изменение гена вызывает изменение или отсутствие фермента, который может играть роль в определенном биохимическом процессе, например обменном, в частности в биосинтезе какого-либо гормона. Раскрытие подобных механизмов действия гена у человека еще только начинается, но уже дает ощутимые результаты при лечении болезней. Обусловленное мутацией выпадение фермента может проявляться в форме самых различных аномалий. Например, хорошо известное сцепленное с полом наследующееся заболевание крови, гемофилия А, вызвано выпадением особого антигемофилийного глобулина (АГГ), необходимого для нормального свертывания крови. Более детальное изучение гемофилий, сцепленных с полом, показало, что в половой хромосоме человека имеется и другой ген, определяющий наличие другого белка, тоже необходимого для нормального свертывания крови (так называемый фактор Кристмаса, фактор IX), но отсутствующего в случае замены этого второго гена нормальной свертываемости крови мутантным геном гемофилии В. Реакция свертывания крови замедлена как у людей с мутантным геном гемофилии А, так и у людей с геном гемофилии В. Но так как в обоих случаях отсутствуют разные ферменты, необходимые для реакции свертывания, то добавление крови от В-гемофилика к крови А-гемофилика нормализует процесс свертывания точно так же, как и добавление крови А-гемофилика к крови В-гемофилика. Существенно, что для лечения гемофилии А применяется другая фракция плазмы крови, чем в случае гемофилии В, хотя оба заболевания клинически сходны.

Сравнительное исследование нарушений процесса свертывания крови в разных семьях позволило расчленить этот процесс на очень большое число звеньев, в которых принимают участие различные белки плазмы, тромбоцитов и тканей.

Это дало возможность выделить ряд строго определенных нозологических единиц, связанных каждая с нарушением строго определенного этапа биохимического синтеза, и позволило выработать высокоактивные препараты, строго специфические по отношению к различным формам гемофилии (Keckwick, Wolf, 1957).

Если биохимический анализ заболеваний человека, нацеленный на раскрытие исходного ферментативного дефекта, проведен преимущественно в отношении болезней, когда само изучение обмена указывало на наиболее эффективное направление исследования, то путем чисто посемейных обследований к настоящему времени описано очень большое число наследственных болезней и особенностей, распределение которых по органам и тканям, а в особенности по группам доминантных, сцепленных с полом и рецессивных, представляет немалый интерес. Нахтсгейм (Nachtsheim, 1956) дает следующее распределение 197 хорошо изученных наследственных факторов человека по органам действия: кожа — 51, нервная система — 28, органы чувств — 61, опорные ткани — 36, система кровообращения всего — 21. В списке Нахтсгейма резко преобладают мутации доминантные и сцепленные с полом, которые гораздо легче обнаружить и описать, чем более частые и многочисленные рецессивно-аутосомные.

Относительное преобладание описанных у человека доминантных и сцепленных с полом мутаций над аутосомно-рецессивными подтверждается данными книги Вершуера (Verschuer, 1959), приведенными в табл. 34.

Таблица 34

Краткая характеристика основных мутантных признаков человека (по Вершуеру, 1959)

Группа фенотипических признаков	Наименьшее число установленных аутосомных локусов		Локусы, сцепленные с полом
	доминантных	рецессивных	
Аномалии половых органов	5	5	1
Нормальные морфологические и физиологические признаки	51		—
Аномалии и заболевания опорных тканей и зубов	71	17	3
Болезни крови	14	10	4
Болезни обмена веществ	8	16	1
Нарушения внутренней секреции (несахарный диабет)	2	—	2
Болезни органов пищеварения	3	1	—
Заболевания сердца, сосудов, почек	4	2	1
Болезни дыхательных органов (бронхоэктазы)	2	—	—
Аллергические и ревматические заболевания, диатезы детского возраста	6	—	—
Болезни кожи	44	9	4
Болезни глаз	43	14	13
Болезни слухового аппарата	8	2	1
Нервные болезни и миопатии	20	8	6
Душевные болезни	4	5	2
Всего	285	89	38

Разумеется, в эту таблицу вошли лишь достаточно определенно выраженные и наследующиеся различия или аномалии с четко прослеженным по многим семьям ходом наследования.

Как видно, резкое преобладание доминантных мутаций характерно для всех поражаемых органов человека. Это преобладание можно иллюстрировать более подробными данными по любой группе органов или тканей, однако мы здесь ограничимся лишь подробным разбором наследственных болезней органов зрения.

В руководстве La Progenese (1955) упоминается о 141 наследственной болезни органов зрения. Подробно охарактеризовано 104. Из них 10 наследуются сцепленно с полом, 23 — рецессивно-аутосомно, 24 — доминантно, 24 — доминантно с неполной пенетрантностью или экспрессивностью, для 9 ход наследования недостаточно изучен, а 10 болезней в одних родословных наследовались рецессивно, в других — доминантно или сцепленно с полом. Таким образом, большинство уже описанных болезней зрительного аппарата относится к доминантному или сцепленному с полом типу. Такое преобладание доминантных и сцепленных с полом аномалий над рецессивными является лишь одним из ярких проявлений все еще недостаточной разработанности даже чисто описательной генетики человека. Доминантные мутации обнаруживаются у половины детей пораженного родителя, рецессивные, сцепленные с полом, — у братьев больного и его двоюродных братьев по женской линии, тогда как установить наследственную этиологию аномалии аутосомно-рецессивной гораздо труднее. Вследствие малодетности семей подавляющее большинство людей с рецессивной аномалией являются одиночками в семье, и, кроме того, неполнота или изменчивость пенетрантности или экспрессивности, разновозрастность или поздний возраст проявления, отсутствие константности проявления крайне затрудняют констатацию наследственной этиологии именно рецессивных заболеваний человека.

Между тем у всех видов животных, на которых проводились достаточно обширные исследования по гибридизационному анализу, в частности методом инбридинга, рецессивные мутации обнаруживались почти в 10 раз чаще, чем доминантные, а у особенно хорошо изученных видов соотношение аутосомных мутаций и сцепленных с полом в общем соответствовало соотношению длины всех аутосом к длине Х-хромосомы. Резкое преобладание аутосомных доминантных и сцепленных с полом мутаций среди описанных у человека объясняется тем, что в силу малочисленности детей в семье, редкости браков между близкими родственниками и невозможностью очень широких массовых обследований у человека гораздо легче обнаружить наследственную этиологию особенностей, передающих доминантно или сцепленно с полом, чем особенностей, наследующихся аутосомно-рецессивно. Зависимость проявления от внешних условий еще более затрудняет выявление аутосомно-рецессивно наследующихся изменений у человека.

Соотношение сцепленно с полом наследующихся генов и рецессивно-аутосомных (38:89) в таблице Вершуера чрезвычайно показательно. Поскольку Х-хромосома человека по своей величине занимает среднее место среди 23 пар хромосом нормального комплекса, в ней должно локализоваться только около 6% всех рецессивных мутаций, возникающих во всем наборе хромосом человека, тогда как на ее долю приходится около 30%. Очевидно, если бы аутосомно-рецессивные мутации столь же легко обнаруживались исследователями, как сцепленные с полом, то, судя по размерам хромосом, в аутосомах человека к настоящему времени было бы уже описано не 89, а 38×22=836 рецессивных мутаций. Излишне подчеркивать, что по ряду причин это число означает лишь порядок величин. Почти столь же условен и другой расчет: поскольку у животных рецессивные мутации обнаруживаются раз в 10 чаще доминантных, на 285 доминантных мутаций, указанных в таблице Вершуера, должно приходиться 285×10=2850 мутаций рецессивных. Все эти расчеты тем более условны, что число новых мутаций, описанных у человека, непрерывно растет и до сих пор изучены по преимуществу лишь наследственные изменения с очень четким эффектом. Несомненно, что у человека охарактеризована лишь ничтожная доля действительно передающихся по наследству изменений и даже чисто описательный этап изучения наследственных изменений у человека еще далеко не закончен.

Действительно, почти в каждом детально обследованном изоляте с большой частотой родственных браков, способствующих переходу рецессивных мутаций в гомозиготное состояние, обнаруживается какое-либо совершенно «новое» рецессивное заболевание. Можно предвидеть, что число изученных рецессивных заболеваний человека будет возрастать прямо пропорционально числу обследованных изолятов. Более того, статистическое сопоставление жизнеспособности детей в браках родственных и неродственных неизменно выявляет некоторое снижение жизнеспособности детей кровнородственных родителей. Следовательно, в значительной части таких браков у детей — один — два — три гена переходят в гомозиготное состояние, их конкретное, а не суммарно отражающееся на жизнеспособности действие еще не улавливается в силу недостаточности методов исследований, в первую очередь биохимических.

Мы даем краткий перечень наиболее резко выраженных, наиболее распространенных и изученных наследственных аномалий: агаммаглобулинемия, акаталазия, альбинизм, алькаптонурия, амавротическая идиотия инфантильная (Тэй—Сакс), амавротическая идиотия ювенильная (Шпильмейера—Фогта), амиотрофии (Верднига—Гофмана, Шарко—Мари—Туса, Ландузи, Дюшена), анемия гипопластическая, анемия Кули (средиземноморская), анемия серповидноклеточная, анемия сфероцитная, анемия семейная сленическая, анэнцефалия, ангионевротический отек, аниридия, арахнодактилия, артроониходисплазия, астма, атаксия Фридрейха, афибриногенемия, ахондроплазия (хондродистрофия), Бонневи—Ульриха синдром (Шерешевского—Тернера), волчья пасть, вывих головки бедренной кости, галактоземия, гемангиобластома мозжечка, гемохроматоз, гемофилия, гентингтонова хорея, гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона), гидроцефалия, гликогеноз (болезнь Гирке), глухонемота, глухота нервного происхождения, глухота отосклеротическая, диабет сахарный, диабет несахарный, дизостозы черепнолицевой и челюстнолицевой, дисплазия эктодермальная, заячья губа, ихтиоз (врожденный), катаракта, кишечника толстого множественный полипоз, клейдокраниальный дизостоз, клещевидные конечности, косоглазие содружественное, косолапость врожденная, Кристмаса болезнь, ксеродерма пигментозная, лимфедема наследственная (болезнь Мильроя), липохондродистрофия (гаргойлизм), Маделунга болезнь (дислокация костей запястья), мегаколон наследственный, метгемоглобинемия, миастения (gravis), микрофтальм, миоклонус-эпилепсия, миотония (врожденная), нейрофиброматоз, Нимана—Пика болезнь, оксицефалосиндактилия (синдром Апера), оптического нерва атрофия (Лебера), остеохондрит деформирующий, юношеский — бедра, остеохондродисплазия (болезнь Моркио), остеогенез неполный, остеопетроз (мраморная болезнь), пельгеровская аномалия, периодический паралич, пигментный ретинит, позвоночника расщепление врожденное, полидактилия, порфирия (кожная, интермиттирующая, печеночная), привратника стеноз врожденный, псориаз, птоз, рахит (стойкий), ретинобластома, синдром Элерса, синдром Лоуренс—Мун—Бидля (ожирение, гипогенитализм, полидактилия, слабоумие), синдром Фанкони, слабоумие наследственное, телеангиэктаз геморрагический, тромбоцитопенийная пурпура наследственная, туберозный склероз, фенилкетонурия, фиброз поджелудочной железы (муковисцидоз), фруктозурия, цистинурия, хондроэктодермальная дистрофия, хондродистрофия врожденная, кальцифицирующая, экзостоз множественный, энцефалит периаксиальный диффузный, эпилепсия.

Однако эти списки надо рассматривать как чисто иллюстративные и чрезвычайно неполные. Индивидуализация как нормальная, так и патологическая обычно обусловлена не наличием какого-либо одного наследственного фактора, реализующегося при практически любых внешних условиях и вызывающего четкий патологический синдром. Хотя в имеющейся литературе описание наследования четко характеризуемых аномалий и занимает, пожалуй, господствующее место, необходимо помнить, что это является лишь результатом постоянного, многоэтапного отбора наиболее интересных, показательных случаев. На самом же деле не меньшее, а гораздо большее значение имеет наследование различных мутантных генов с вариабильным фенотипическим проявлением, зависящим и от генотипических факторов, и от внешних условий. Именно эти мутации, расщепление по которым проследить очень трудно, в огромной степени определяют индивидуальную изменчивость и их значение для человечества, во много раз превышает суммарное значение более четко проявляющихся наследственных аномалий с ярко выраженным патогенным эффектом.

В дальнейшем четко наследующимся аномалиям будет уделяться значительно больше внимания, чем количественным различиям и различиям, в своем проявлении больше зависящим от внешних условий, чем от какого-либо точно установленного наследственного фактора. Это непропорциональное отражение обусловлено тем, что четко наследующиеся аномалии гораздо лучше изучены, чем аномалии, проявляющиеся лишь при воздействии каких-либо специфических факторов среды.

По этой же причине наследование количественных различий рассматривается лишь на основе данных, полученных сопоставлением одно- и двуяйцевых близнецов.

2. ПРОБЛЕМА ГЕНОКОПИЙ И ФЕНОКОПИЙ

Изучение генетики человека показывает, что ряд сходных заболеваний может обусловливаться совершенно разными мутациями. Клинически сходное заболевание в одних семьях наследуется рецессивно, в других — доминантно, в третьих — сцепленно с полом. Наконец, брак между больными с клинически сходным наследственным дефектом, в отцовской и материнской семье наследующимся рецессивно, может дать здоровое потомство, что демонстрирует неаллельность рецессивных генов болезни. Характерно, что опыты над мышами обнаружили существование у этого вида большого числа разных, неаллельных друг к другу генов рецессивной глухоты.

Биохимия микробов дала огромное число примеров того, что какой-либо синтез может быть блокирован на разных этапах различными мутациями, а если учитывать лишь конечный эффект, то эти мутации можно было бы считать сходными по их конечному эффекту. Несомненно, что ряд клинически сходных болезней человека обусловливается мутациями в разных локусах, но по конечному эффекту одна мутация как бы копирует другую. Это явление можно назвать генокопированием. К явлениям генокопирования относят и явления сходства конечного действия гена с действием какого-либо внешнего фактора.

Для нормального развития и функционирования человеческого организма необходимо гармоничное взаимодействие огромного числа генов. Эта гармоничность может быть разрушена выпадением или изменением действия любого из большого числа этих генов.

Таким образом, нормальное развитие какого-либо признака обусловлено нормальностью большого числа генов, участвующих в его развитии, тогда как аномальное развитие, болезнь, дефект могут обусловливаться мутацией одного из этих генов. Поэтому схожие по конечному эффекту наследственные изменения могут вызывать мутантные гены, локализованные в разных участках хромосом.

Во многих случаях наследственное изменение по ряду деталей воспроизводит изменения, вызываемые внешним фактором; в частности, некоторые заболевания чисто инфекционной или алиментарной этиологии по клинической картине почти неотличимы от заболеваний чисто наследственной этиологии. Напомним, что изменение вызванное внешним фактором, называется фенокопией соответствующего наследственного изменения. Наоборот, наследственное изменение, копирующее изменение ненаследственной этиологии, называется его генокопией. Так, эндемический зоб, вызываемый недостатком йода в воде, является фенокопией наследственного зоба, вызываемого любым из наследственных дефектов синтеза гормона щитовидной железы. Эти наследственные дефекты можно в свою очередь назвать генокопиями эндемического зоба. Ряд инфекционных или алиментарных заболеваний центральной нервной системы, поражающих пирамидные пути, в какой-то мере фенокопирует наследственные болезни, поражающие эти же пути, причем, разумеется, степень параллелизма здесь может чрезвычайно сильно меняться при разных наследственных и ненаследственных болезнях.

Особенно большое значение имеют фенокопирование и генокопирование в развитии различных эмбриопатий. Процессы эмбриогенеза легко нарушаются как различными внешними факторами, так и наследственными факторами в особо чувствительные периоды дифференциации, и торможение какого-либо процесса эмбриогенеза внешними или внутренними факторами вызывает аномалии, сходные по внешнему проявлению.

Разнообразие фенокопии колобомы и микрофтальма, по экспериментальным исследованиям О. Г. Строевой (1961 а, б), можно объяснить тем, что в основе образования наследственных и ненаследственных колобом лежит дефект снабжения зачатка глаза кровью. Многочисленные неспецифические агенты, нарушающие кровоснабжение зачатка глаза, действуя на мать или непосредственно на плод во время чувствительной стадии, могут вызвать таким образом колобому или микрофтальм. Несомненно, что во многих случаях параллелизм, даже частичный, обусловлен реализацией заболевания через посредство одного и того же избирательно и сходно поражаемого органа или ткани, либо обменного процесса. Волчья пасть может развиться в результате унаследования гена, вызывающего эту аномалию. Однако в экспериментах эта аномалия получена при воздействии аноксии или кортизона на беременное животное, причем удается довольно точно локализовать во времени особо чувствительную стадию беременности. Многие заболевания чисто экзогенной этиологии, например инфекционной, своим симптомом напоминают заболевания строго наследственной этиологии. Этот параллелизм ненаследственной и наследственной изменчивости постоянно возрождает пресловутое представление о наследовании благоприобретенного признака, представление о том, что поражение организма, вызванное внешней причиной, может унаследоваться потомством. На самом же деле этот параллелизм обычно обусловлен тем, что и ген, и внешний фактор могут оказать действие на один и тот же орган, ткань или процесс. Например, боковой амиотрофический склероз, наследственная этиология которого достаточно хорошо установлена, вызывает «дегенерацию и гибель клеток передних рогов спинного мозга, ядер черепных нервов... перерождение всего пирамидного пути»[1]. Его клинические признаки: «Парезы и параличи рук и ног, атрофии мышц... Повышение, реже понижение и выпадение сухожильных рефлексов. Обязательно бульбарный синдром...». Естественно, что самые различные заболевания, например спинальный амиотрофический сифилис, хронический полиомиелит взрослых, пеллагра, бери-бери, Е-авитаминоз, латиризм и т. д., тоже поражающие клетки передних рогов спинного мозга, имеют некоторые общие проявления с наследственной болезнью, поражающей избирательно эти же клетки. Отсюда, между прочим, очевидна необходимость при генетических исследованиях очень строго учитывать частоту основных симптомов изучаемой болезни среди контрольной группы населения и очень большая тщательность (по возрасту, полу, экономическому, бытовому, эпидемиологическому и другим признакам) подбирания той группы населения, которая может считаться контрольной.

---

[1] О. А. Хондкариан. Боковой амиотрофический склероз, 1957, стр. 173, 172.

Глубокое изучение подобных фенокопирующих механизмов способно раскрыть ряд вторичных звеньев патологического процесса. Поскольку фенокопирующий фактор и генокопирующий фактор действуют на один и тот же орган или процесс, очевидно, что параллельное изучение механизма фенокопирования может дать ценнейшие сведения о механизме реализации гена, а также развития дефекта или болезни, наследственной и ненаследственной. Лишь длительный разрыв между клинической медициной и медицинской генетикой обусловил малочисленность исследований параллелизма фенокопий и генокопий.

3. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА У ЧЕЛОВЕКА

Кратко излагая обширные материалы, накопленные в этой области, мы воспользуемся осуществленным в монографии «The Metabolic Basis of inherited disease» (1960) принципом группировки болезней по признаку наиболее сильно поражаемого пути обмена. Таким образом, далее, широко используя эту монографию, обзоры Гарриса, а также Лами и др. и некоторые новые сообщения, мы последовательно рассмотрим наследственные болезни углеводного, аминокислотного, липидного, стероидного обмена, затем болезни пуринового и пиримидинового обмена, обмена металлов, порфирии, болезни крови и дефекта переноса в почках,

Подробное изложение превысило бы объем предлагаемого труда, и, ограничиваясь изложением основных данных, мы вынуждены в остальном отослать читателя к упомянутому фундаментальному труду по биохимии наследственных болезней, а также к работе Лами и др., в которой содержатся подробные сведения по терапии наследственных болезней обмена у детей.

А. Болезни углеводного обмена

К наследственным болезням углеводного обмена относятся: 1) сахарный диабет; 2) пентозурия; 3) фруктозурия; 4) гликогенозы; 5) галактоземии; 6) гипербилирубинемии.

1. Сахарный диабет

Сахарный диабет, характеризующийся повышенным содержанием сахара в крови, в большинстве случаев наследуется рецессивно. Аномальный ген очень широко распространен (около 4—5% гомозиготов) и мало пенетрантен (пенетрантность около 20%).

По данным двух обширных популяционных исследований (A diabetes survey, 1962), [Гаркнес (Harkness, 1962)], приблизительно половина больных диабетом в Англии и США остается недиагностированной; общая частота заболеваемости составляет около 1,2—1,3%, тогда как гликозурия обнаружена, кроме того, у 2,7% населения.

По данным департамента здравоохранения (Diabetes fact book, 1961) в США в 1959 г. болело диабетом почти 3 млн. человек (1,71% населения), почти у половины которых заболевание не было диагностировано; вероятность заболевания в возрасте до 44 лет составляла около 1%, тогда как в немолодом, пожилом и старом возрасте вероятность заболевания значительно возрастала. Городское и сельское население почти не отличалось по заболеваемости: в северо-восточных штатах частота заболевания почти в два раза превышала частоту в западных и юго-западных штатах; диабет занял восьмое место в качестве причин смерти, с характерным географическим распределением (подъем с юго-запада к северо-востоку). Среди родственников больных диабетом частота заболевания примерно в 2,5 раза превышает среднюю по стране. По-видимому, диабет, развивающийся в молодом возрасте (острый диабет), по своей природе отличен от диабета пожилых людей.

Роль наследственности в диабете демонстрируется многими данными. Так, Ганхарт (Hanhart, 1950, 1951, 1953), обследовав 304 родословные диабетиков и 110 контрольных, обнаружил в первом случае 5,3% больных диабетом, а в контроле — 1,2%. Тен Берг и Уайт (Ten Berg, White) нашли, что диабетом болеют 58% однояйцевых партнеров больного и только 13% двуяйцевых партнеров.

Нагрузка глюкозой позволяет рано выявить большое число больных латентным диабетом. У женщин латентная склонность к диабету отчетливо проявляется во время беременности; дети, рождающиеся у матерей с этим заболеванием, часто имеют повышенный вес.

Острый диабет развивается при недостаточном образовании инсулина бета-клетками лангергансовых островков; его симптомы могут полностью исчезать при введении инсулина. Эта форма диабета устойчива к лечению препаратами сульфанилмочевины. Большинство признаков острого диабета обусловливается вторичными последствиями пониженного использования глюкозы некоторыми тканями, в частности жировой и мышечной. Поздно развивающийся диабет обычно сочетается с тучностью и атеросклерозом; он успешно лечится сульфанилмочевинами.

2. Пентозурия

Эссенциальная пентозурия, врожденный аутосомно-рецессивный дефект обмена, встречающийся с частотой порядка 1:50 000, выражается в ежедневном выделении 1—4 г пентозо- L-ксилулозы с мочой, обусловленном блокадой еще не установленного этапа обмена L-ксилулозы; клинические проявления отсутствуют. Моча больного восстанавливает реактив Бенедикта при низкой температуре; L-ксилулоза при хроматографии на бумаге движется быстрее всех других сахаров мочи и дает под действием орейнол-трихлоруксусного реактива красное окрашивание.

3. Фруктозурия

Субклиническая фруктозурия представляет собой редкий аутосомно-рецессивно наследующийся дефект обмена, по-видимому, обусловленный дефектом активности фруктокиназы печени и других тканей. Аномалия проявляется повышенным содержанием фруктозы в крови и моче после нагрузки. Наряду с субклинической формой известна тяжелая, тоже аутосомно-рецессивно наследующаяся форма, обусловленная недостатком активности фруктозо-1-фосфатальдолазы или глицеральдегидкиназы, при которой нагрузка фруктозой вызывает сильное падение уровня глюкозы в крови. Дефект вызывает задержку физического развития и умственную отсталость, по-видимому, предупреждаемую полным устранением фруктозы из пищи.

4. Гликогенозы

К настоящему времени известно семь различных аутосомно-рецессивных дефектов обмена цикла гликогена (рис. 52). К ним относятся: 1) гликогеноз, вызванный дефектом глюкозо-6-фосфатазы (блокада превращения глюкозо-6-фосфата в глюкозу), с отложением гликогена в печени и почках (болезнь Гирке); 2) дефект фермента, необходимого для превращения глюкозы через глюкозо-6-фосфат и глюкозо-1-фосфат в гликоген, вызывающий гликогеноз сердечной мышцы (болезнь Помпе); 3) дефект амило-1,6-гликозидазы, блокирующий превращение лимит-декстрина в глюкозо-6-фосфат и вызывающий отложение гликогена в печени, сердце, мышцах (болезнь Форбса); 4) дефект амило- (1,4—1,6)-трансглюкозидазы, блокирующий «ветвление» молекулы гликогена и вызывающий отложение гликогена в печени (семейный цирроз печени, болезнь Андерсена); 5) дефект миофосфорилазы, вызывающий отложение гликогена в мышцах (болезнь Мак—Ардля — Шмид—Пирсона); 6) дефект фосфорилазы печени вызывает отложение гликогена в печени (болезнь Герса); 7) болезнь Сент—Аньезе (мышечный гликогеноз).

Болезнь Гирке, особенно опасная в первые годы жизни, обычно с поражением центральной нервной системы, лечится частой круглосуточной дачей небольших количеств углеводов, поддерживающей уровень сахара в крови, но не способствующей быстрому отложению гликогена. Необходимы систематическое предупреждение инфекций и ацидоза и диета с высоким содержанием белка. При такой диете, богатой белками, глюкоза образуется кружным путем из белков, что снимает тяже-

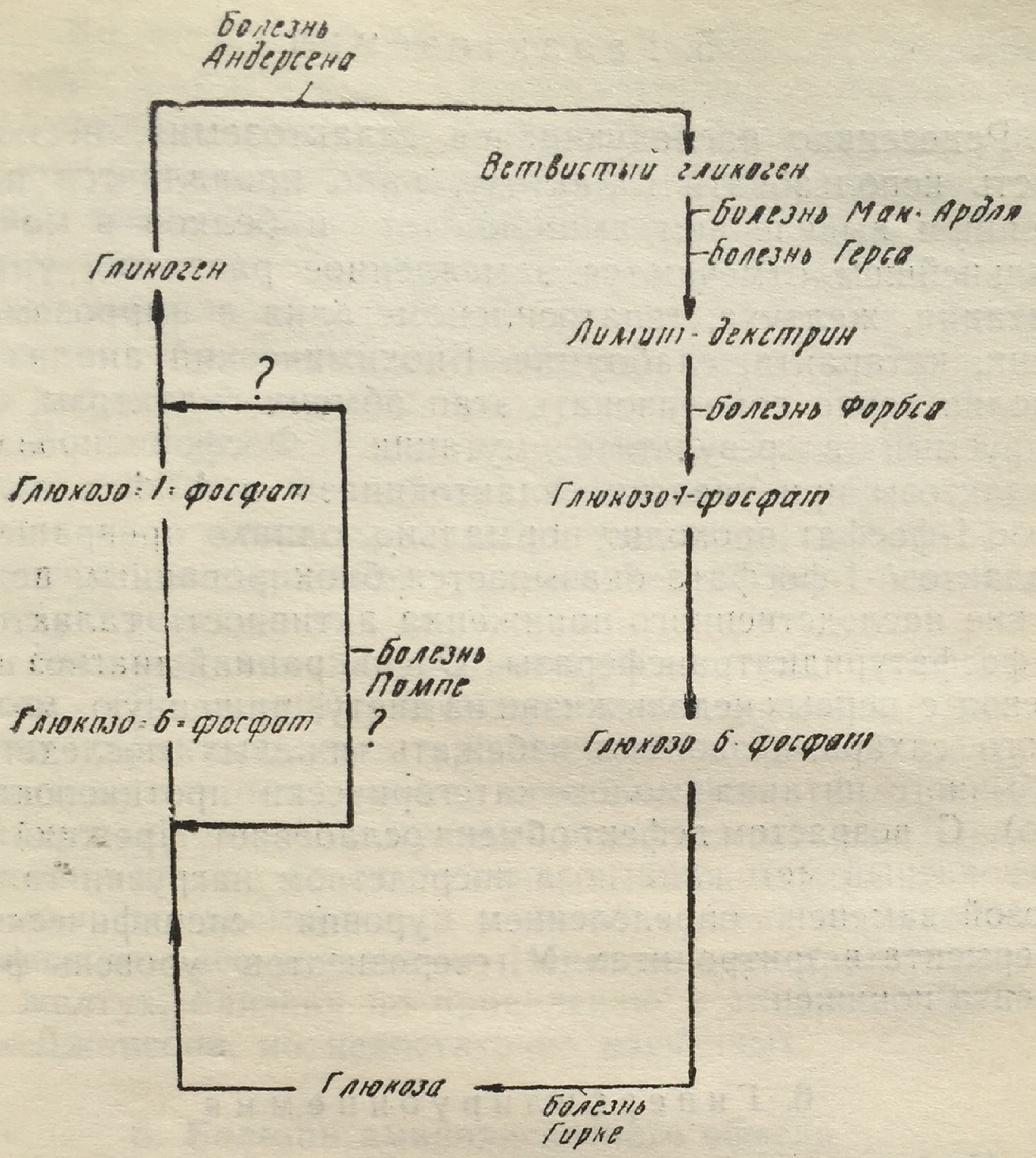

Болезнь Андерсена
Ветвистый гликоген
Болезнь Мак-Ардля
болезнь Герса
Гликоген
Лимит-декстрин
?
болезнь Форбса
Глюкозо-1-фосфат
Глюкозо-1-фосфат
болезнь Помпе
Глюкозо-6-фосфат
?
Глюкозо 6-фосфат
Глюкоза
болезнь Гирке

Рис. 52. Обмен гликогена (схематично) и этапы действия различных наследственных дефектов активности ферментов, вызывающих гликогенозы (по Фильду). Болезнь Андерсена — дефект амило-1,4—1,6-трансглюкозидазы, (цирроз печени). Болезнь Мак—Ардля — дефект миофосфорилазы (накопление гликогена в мышцах). Болезнь Герса — дефект фосфорилазы печени. Болезнь Форбса — дефект амило-1,6-глюкозидазы (сходна с болезнью Гирке, но менее тяжела). Болезнь Гирке — дефект глюкозо-6-фосфотазы (печеночная карликовость). Болезнь Помпе — дефект α-глюкозидазы. Генерализованный гликогеноз.

лый синдром гипогликемии. Болезнь Помпе обычно летальна уже в первый год после рождения; болезнь Форбса лечится диетой с высоким содержанием белка и низким содержанием жира. Болезнь Андерсена летальна. При болезни Мак—Ардля (5) допустима лишь кратковременная физическая работа.

5. Галактоземия

Рецессивно наследующаяся галактоземия, неспособность использовать галактозу, рано проявляется повышенным выделением аминокислот и белков в моче; в дальнейшем отмечаются замедленное развитие, упадок питания, желтуха, гепатоспленомегалия с циррозом печени, катаракта, слабоумие. Биохимический анализ позволил точно локализовать этап обмена галактозы, блокируемый в результате мутации. Фосфорилирование галактозы при участии галактокиназы и АТФ в галактозо-1-фосфат проходит нормально, однако превращение галактозо-1-фосфата оказывается блокированным вследствие наследственного понижения активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы. Очень ранний диагноз и перевод с первых недель жизни на диету, лишенную молочного сахара, позволяют избежать тяжелых последствий обычного питания (молоко категорически противопоказано). С возрастом дефект обмена ослабевает. Прежний небезопасный метод диагноза посредством нагрузки галактозой заменен определением уровня специфического фермента в эритроцитах. У гетерозиготов уровень фермента понижен.

6. Гипербилирубинемия

Превращение билирубина в желчь осуществляется в результате цепи процессов: 1) переноса билирубина из плазмы крови в клетки печени; 2) локализации билирубина в микросомах клеток печени; 3) сопряжения билирубина ферментной системой печени; 4) переноса сопряженного билирубина из клеток печени в желчь. Блокада одного из трех первых этапов вызывает пониженное образование сопряженного билирубина и, следовательно, задержку в плазме несопряженного билирубина, дающего непрямую реакцию ван ден Берга, тогда как блокада четвертого этапа вызывает задержку в плазме сопряженного билирубина, дающего прямую реакцию ван ден Берга.

К первой группе наследственных дефектов относятся: 1) врожденная семейная негемолитическая желтуха (синдром Криглер—Найяра); 2) конституциональная хроническая идиопатическая желтуха (болезнь Жильбера). Ко второй группе относится (3) хроническая идиопатическая желтуха (синдром Дэбина — Джонсона).

1. Аутосомно-рецессивная врожденная негемолитическая желтуха проявляется сильнейшей желтухой на 1—2-й день после рождения и сохраняется на всем протяжении жизни, часто с развивающимся тяжелым поражением центральной нервной системы; нервные ткани интенсивно окрашиваются желчными пигментами, дающими непрямую реакцию.

2. Конституциональная хроническая идиопатическая желтуха (болезнь Жильбера) наследуется аутосомно-доминантно и характеризуется умеренной желтухой с хронически повышенным уровнем билирубина, дающего непрямую реакцию ван ден Берга.

3. Хроническая идиопатическая желтуха (синдром Дэбина — Джонсона), наследующаяся аутосомно-доминантно, характеризуется хронической умеренной желтухой с повышенным уровнем сопряженного билирубина в сыворотке, дающего прямую реакцию ван ден Берга. Аномалия иногда бессимптомна, иногда связана со слабостью, утомляемостью и разнообразными желудочно-кишечными расстройствами. Известен ряд наследственных желтух, близких по проявлению к синдрому Дэбина — Джонсона, но недостаточно изученных.

Б. Болезни аминокислотного обмена

К наследственным болезням, в основе которых лежат нарушения аминокислотного обмена, относятся: наследственный зоб; фенилкетонурия; тирозиноз; алькаптонурия; альбинизм; первичная гипероксалурия и оксалоз, а также своеобразная болезнь, одним из проявлений которой является моча с запахом кленового сиропа. Схема аминокислотного обмена с некоторыми наследственными блокадами дана на рис. 53.

1. Наследственный зоб

Синтез, депонирование, секреция и использование гормонов щитовидной железы слагаются из сложной цепи процессов, почти все этапы которых находятся под управлением ряда специфических ферментов. Блокада образования любого из этих ферментов ведет к нарушению гормональной функции, к нарушению синтеза гормона щитовидной железы, к компенсаторному разрастанию ее ткани и к развитию комплексного синдрома гипотиреоидизма, проявляющегося, в частности, в замедленном умственном развитии, в задержке развития скелета и т. д.

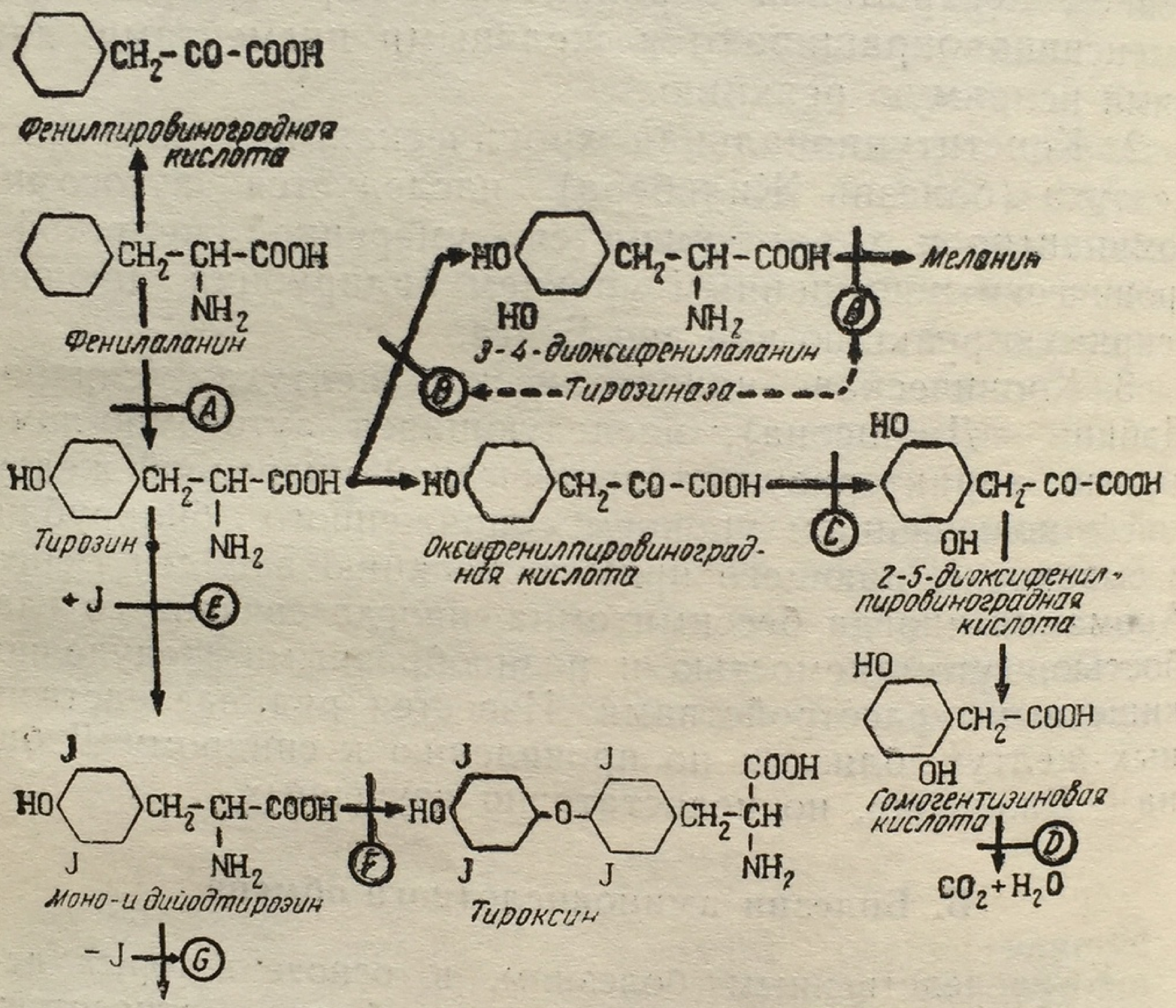

Фенилпировиноградная кислота
Фенилаланин
A
3-4-диоксифенилаланин
Меланин
B
Тирозиназа
Тирозин
Оксифенилпировиноградная кислота
C
2-5-диоксифенилпировиноградная кислота
+J
E
Гомогентизиновая кислота
D
CO_2+H_2O
Моно-и дийодтирозин
F
Тироксин
-J
G

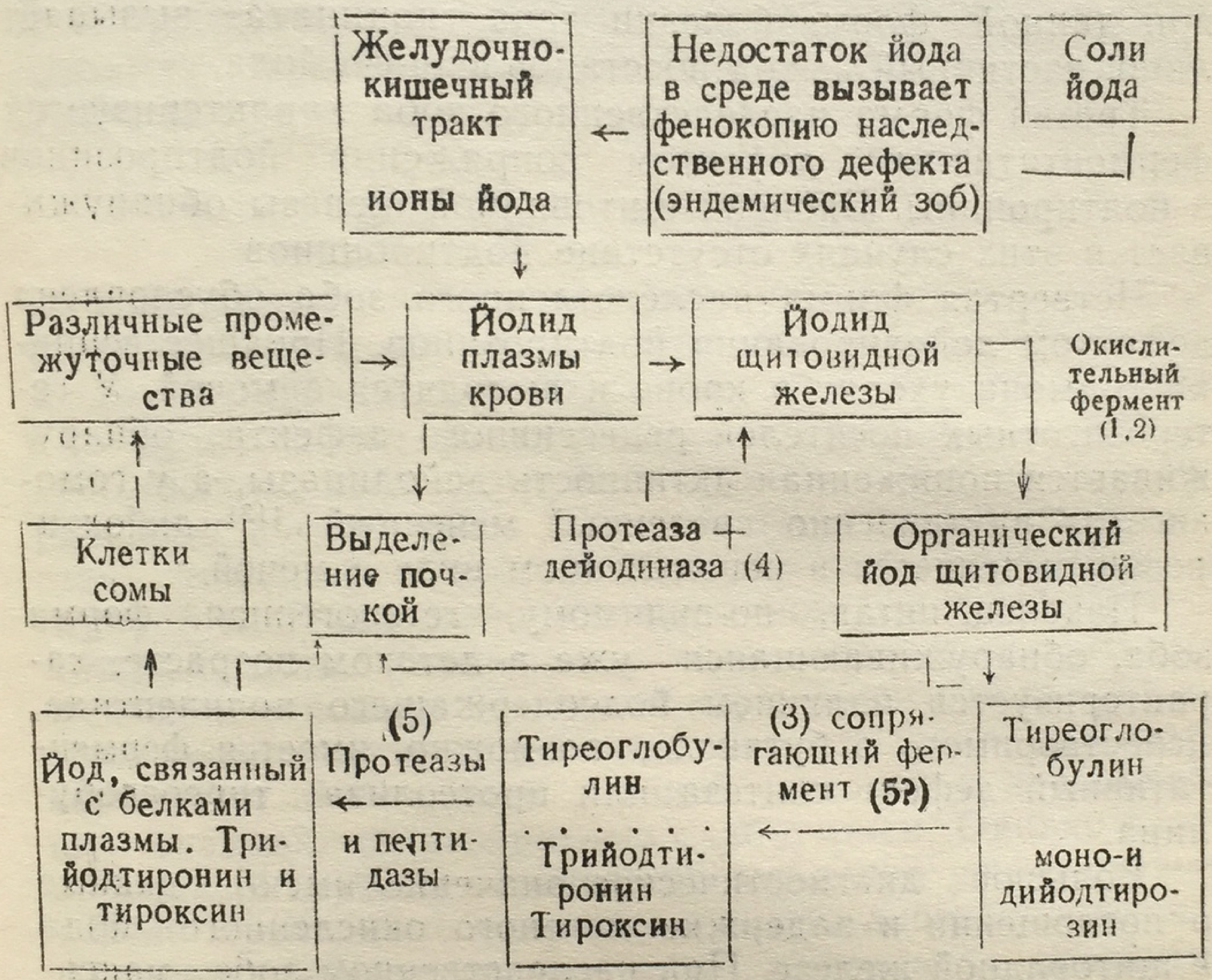
Рис. 53. Упрощенная схема наследственных блокад аминокислотного обмена.

A—фенилкетонурия; *B*—альбинизм, *C*—тирозиноз, *D* —алькаптонурия, *E*, *F*, *G* — различные типы наследственного кретинизма (по Фогелю).

Как указывает Мозьер (Mosier, 1959), подавляющее большинство заболеваний зобом не являются наследственным. Однако В. В. Сахаров (1933), исследуя зоб в эндемических районах, установил, что и при наличии мощного внешнего фактора различные семьи по-разному на него реагируют. Можно, очевидно, говорить о различных, наследственно обусловленных порогах чувствительности к недостатку йода в питьевой воде.

Схема нормального обмена йода и наследственно блокируемых этапов обмена приведена на рис. 54 (по Дж. Стенбери, 1960).

Нормальный обмен йода [по Стенбери (Stanbury, 1960) слегка дополнено] и вызываемые различными мутациями блокады этого обмена


Желудочно-кишечный тракт
ионы йода
Недостаток йода в среде вызывает фенокопию наследственного дефекта (эндемический зоб)
Соли йода
Различные промежуточные вещества
Йодид плазмы крови
Йодид щитовидной железы
Окислительный фермент (1,2)
Клетки сомы
Выделение почкой
Протеаза + дейодиназа (4)
Органический йод щитовидной железы
Йод, связанный с белками плазмы. Трийодтиронин и тироксин
(5) Протеазы и пептидазы
Тиреоглобулин
Трийодтиронин Тироксин
(3) сопрягающий фермент (5?)
Тиреоглобулин
моно-и дийодтирозин

Цифрами в скобках обозначаются блокируемые разными мутантными генами этапы обмена: (1, 2) — дефекты активности окислительного фермента, (3) — дефекты активности сопрягающего фермента, (4) — дефект активности дейодиназы, (5) — дефект активности фермента, синтезирующего или протеолизирующего тиреоглобулин и вызывающего появление аномального йодсодержащего полипептида.

Рис. 54. Наследственные блокады синтеза тиреоидного гормона.

Схема показывает, почему эндемический зоб, вызванный недостатком йода во внешней среде, клинически сходен с наследственным зобом и как бы фенокопирует наследственный дефект.

Одним из наследственно блокируемых этапов является процесс превращения неорганического восстановленного иона йода в окисленную форму. Этот тип блокады характеризуется быстрым выходом неорганического восстановленного иона йода из щитовидной железы при даче тиоционата.

Другой ген (плейотропно вызывающий глухоту нервной этиологии) тоже действует на этот же этап, но при данной форме болезни дача тиоцината вызывает лишь частичный выход восстановленного йода.

Третья форма наследственного зоба характеризуется ферментативным дефектом сопряжения йодтирозинов в йодтиронины. Биопсия щитовидной железы обнаруживает в этих случаях отсутствие йодтиронинов.

Четвертая форма наследственного зоба обусловлена дефектом дейодирования йодтирозинов. Предшественники гормона уходят в кровь и выводятся с мочой. У гетерозиготных носителей рецессивного дефекта обнаруживается пониженная активность дейодиназы, а у гомозиготов внутривенно введенный меченный J^{131} дийодтирозин выделяется в неизмененном виде с мочой.

Наконец, пятая, по-видимому, гетерогенная, форма зоба, обнаруживающаяся уже в детском возрасте, характеризуется наличием йодсодержащего полипептида, нерастворимого в бутаноле; возможно, имеется ферментативный дефект синтеза или протеолиза тиреоглобулина.

Большое диагностическое значение имеют данные о поглощении и задержке меченого окисленного йода в щитовидной железе. При наследственном зобе максимум содержания J^{131} в щитовидной железе достигается уже через 1—2 часа. При дефекте включения йода в органические вещества (1, 2) наблюдается быстрый выход меченого йода из железы. Дефект сопрягающего фермента(3) характеризуется длительным наличием меченного J^{131} моно- и дийодтирозина в железе, тогда как дефект дейодиназы (4) характеризуется быстрым уходом (уже в первые сутки) радиоактивного йода из железы, причем в крови и в моче обнаруживается радиоактивный моно- и дийодтирозин. Врожденная наследственная форма зоба (5) характеризуется наличием в крови йодсодержащих полипептидов, не экстрагируемых бутанолом. Большое значение для успеха лечения наследственных дефектов щитовидной железы имеют достаточно раннее лечение и его непрерывность. Хорошие результаты дает поддерживающее лечение L-тироксином и высушенной щитовидной железой, причем в тех случаях, когда мать уже рожала детей с врожденным кретинизмом, по-видимому, показана дача матери больших доз сухой щитовидной железы во время беременности, имея в виду трансплацентарное лечение эмбриона. Замещающее лечение при вполне развитом зобе и существенном отставании развития требует осторожности и дает не вполне удовлетворительные результаты.

2. Фенилкетонурия

Рецессивная наследственная недостаточность фермента, фенилаланингидроксилазы, превращающего фенилаланин в тирозин, блокирует этот путь обмена и усиливает превращение фенилаланина в фенилпировиноградную кислоту, выделяющуюся с мочой. Заболевание выражается в слабоумии и множестве других особенностей, связанных отчасти с поражением центральной нервной системы, отчасти с частичной блокадой пигментообразования. Младенец с этим наследственным дефектом в условиях обычного, нормального питания уже через несколько месяцев выявляет признаки тяжелого поражения центральной нервной системы, а в дальнейшем оказывается необратимо слабоумным. Однако своевременный перевод обреченного младенца уже с первых недель жизни на специальную диету, лишенную фенилаланина, обеспечивает ему нормальное развитие [Бримблкомбл (Brimblecomble et al., 1959, 1960)].

Около 1000 случаев фенилкетонурии описано в литературе; она имеет частоту около $4 \cdot 10^{-5}$ среди детей и значительно меньшую среди взрослых вследствие сильно повышенной смертности больных. Обзор Джервиса (Jervis, 1954) охватывает 266 семей с 1094 братьями, из которых 433 (39,6%) болели фенилкетонурией. С поправками на семьи $Aa \times Aa$, в которых случайно не появились больные дети, это число вполне соответствует ожидаемому при моногибридном менделевском расщеплении. В 6,3% случаев родители больных фенилкетонурией оказались кровными родственниками. Частота гетерозиготности по фенилкетонурии составляет около 1 : 80 (1,25%). Большинство больных фенилкетонурией имеет «коэффициент интеллигентности» в пределах 5—50, а также некоторые из следующих особенностей: повышенную возбудимость и раздражительность, аномалии электроэнцефалограмм, миогипертонию, микроцефалию, немоту, гиперкинезию. Характерное для больных выделение о-оксифенилуксусной кислоты в моче диагностируется добавлением нескольких капель 5% $FeCl_3$ к 5 мл свежей мочи. После осаждения фосфатов добавление еще нескольких капель реактива вызывает в положительных случаях через 2—3 минуты появление оливково-зеленой окраски, постепенно исчезающей через 1—2 часа. Содержание фенилаланина в плазме, составляющее в норме менее 0,1 гамма-молей в 1 мл, у больных фенилкетонурией повышено в несколько десятков раз. Биохимические исследования в первые 1—4 часа после фенилаланиновой нагрузки (0,1 г L-фенилаланина на 1 кг веса тела) выявляют у гетерозиготов почти удвоение против нормы содержания фенилаланина. Фенилкетонурия столь тяжела и опасна, что весьма разумно было бы проверять всех родственников больного фенилкетонурией на гетерозиготность по гену и в случае подтверждения гетерозиготности предупреждать о целесообразности проверки брачного партнера на гетерозиготность.

В основе клинической картины лежит накопление в тканях L-фенилаланина, поступающего в организм с пищей, но не метаболизируемого в тирозин вследствие рецессивно наследующейся пониженной активности фенилаланингидроксилазы печени. Лечение, проводимое с возможно более раннего возраста, заключается в постоянном ограничении содержания фенилаланина в пище. Позднее начало лечения может снять ряд проявлений болезни, но поражения ткани мозга уже необратимы.

3. Тирозиноз

Представления об этой болезни основываются на единственном больном, у которого было обнаружено выделение п-оксифенилпировиноградной кислоты в моче. Предполагаемый дефект — малая активность п-оксифенилпировиноградной оксидазы или тирозинтрансаминазы.

4. Алькаптонурия

Алькаптонурия, рецессивная аномалия, имеющая частоту порядка $3—5 \cdot 10^{-6}$. Обусловлена она инактивностью оксидазы гомогентизиновой кислоты; проявляется окрашиванием хрящевых тканей (охронозом) и наступающим в старости артритом. Диагностическое значение имеет быстрое потемнение подщелоченной мочи вследствие окисления гомогентизиновой кислоты, а также появление оранжевого осадка среди грязно-бурой жидкости после реакции мочи с реактивом Бенедикта.

5. Альбинизм

Общий альбинизм, рецессивно наследующаяся неспособность меланоцитов образовывать меланин вследствие недостатка активности тирозиназы, проявляется отсутствием меланина в луковице волоса, коже и клетках эпителия сетчатки; просвечивание кровеносных сосудов обусловливает красноглазие; имеет частоту в Европе и США около $5 \cdot 10^{-5}$; среди индейцев Сан Блаз (Панама) частота $1{,}2 \cdot 10^{-3}$, среди негров Нигерии около $3 \cdot 10^{-4}$. Опубликовано более 700 родословных. Частота родственных браков, по данным Ханхарта, — 17,7%, по Ваарденбургу (Голландия), — 19,4%. У гетерозиготов иногда наблюдаются большая прозрачность радужной, депигментированные волосы и участки кожи, веснушчатость.

6. Первичная гипероксалурия и оксалоз

Первичная гипероксалурия представляет собой рецессивный наследственный летальный дефект обмена, ведущий к повышенному образованию оксалатов кальция с появлением кристаллов в почках и постоянным выделением большого количества оксалатов с мочой. Болезнь обычно начинается в возрасте 1—4 лет и длится в среднем года четыре; характеризуется повторными приступами почечных колик, гематурией и выходом камней, состоящих из оксалата кальция. На рентгеновских снимках обычно обнаруживаются двусторонние почечные камни. Избыточные оксалаты образуются, по-видимому, в результате дефекта обмена глиоксиловой кислоты. Имеется доминантная форма болезни, значительно более легкая.

7. Лейциноз (болезнь кленового сиропа)

Болезнь кленового сиропа характеризуется заторможенным развитием и слабой миелинизацией тканей ЦНС (Woolf, 1962). Моча имеет запах кленового сиропа; в моче обнаруживаются кетокислоты, лейцин, изолейцин, валин, метионин. В дальнейшем при изучении четырех больных [Нортон (Norton, 1962)] выяснилось, что четвертой аминокислотой является не метионин, а аллоизолейцин. Основная профилактика заключается в возможно более раннем переводе на специальную диету.

В. Липидозы

К группе наследственных болезней, обусловленных аномальным обменом липидов, относятся как семейные липидозы, характеризуемые повышенным содержанием липидов в крови, так и семейные липидозы, характеризуемые внутриклеточным накоплением сфинголипидов.

К первой группе относятся: 1) эссенциальная семейная гиперлипемия; 2) эссенциальная семейная гиперхолестеринемия.

Ко второй группе относятся: ганглиозидозы (инфантильная амавротическая семейная идиотия Тэй—Сакса и др.); сфингомиелиноз (болезнь Нимана—Пика), цереброзидозы (болезнь Гоше).

1. Эссенциальные семейные липидозы

1. Эссенциальная семейная гиперлипемия. Болезнь характеризуется повышенным содержанием в крови глицеридов и хиломикронов, а также дисперсных липопротеинов, в особенности после принятия пищи с повышенным содержанием жира. Часто сопровождается эруптивными ксантомами, гепатоспленомегалией и болями в области живота, но имеет доброкачественный характер.

Первым указанием, вызывающим предположение о наследственной, семейной гиперлипемии, является мутность надэритроцитной плазмы при постановке РОЭ; важными дополнительными признаками являются ксантомы, острые абдоминальные кризы с тахикардией, рвотой и явлениями «острого живота». Эти явления нередко приводили к совершенно ненужным лапаротомиям, тогда как надлежащая терапия заключается в диете, бедной жиром. Синдром, по-видимому, вызывается различными механизмами, среди которых выделяется блокада обмена глицеридов и замедленное выведение хиломикронов из плазмы. Лечение заключается в сведении до минимума (30—60 г в день) содержания жира в пище. Возможно, что в большинстве случаев имеет место доминантное наследование.

2. Эссенциальная семейная гиперхолестеринемия характеризуется стойким аномально высоким содержанием холестерина и фосфолипидов в крови. При длительно выраженной гиперхолестеринемии часто развиваются ксантомы кожи и сухожилий; сильно ускоряется развитие атеросклероза. Эссенциальная семейная гиперхолестеринемия наследуется по неполно доминантному типу, причем, по некоторым данным, ксантомы развиваются у гомозиготов. Пока единственно реальная форма лечения — это умеренное питание с малым количеством веществ, богатых насыщенными жирными кислотами; вместо лярда, молока, яиц следует употреблять кукурузное, хлопковое, арахисное масло или рыбий жир.

2. Инфантильная амавротическая идиотия (болезнь Тэй—Сакса), ювениальная амавротическая идиотия (болезнь Шпильмейра—Фогта), болезнь Нимана—Пика и липохондродистрофия (гаргойлизм)

1. Инфантильная амавротическая идиотия. Это заболевание выделилось в особую наследственную нозологическую единицу в результате описания Тэй вишнево-красного пятна в глазном дне у больных детей и описания Саксом подробной картины болезни, которая характеризуется прогрессирующей потерей зрения — до полной слепоты, параличами и деменцией. Болезнь обычно обнаруживается в возрасте 4—6 месяцев или несколько позже и заканчивается летально года через два.

Часть родителей больных имеет довольно локальное происхождение (из северо-восточной Европы). У очень большого числа больных обнаружено кровное родство между родителями, что дополнительно свидетельствует о локальном размножении единичной мутации. Предполагают, что болезнь вызвана дефектом фермента, участвующего в обмене ганглиозидов в клетках ганглиев. Избыточное заполнение липидами (ганглиозидами) приводит к гибели клеток и к поглощению липидов клетками глии, пролиферирующими и приобретающими пенообразное строение.

2. Кроме инфантильной формы, известна позднеинфантильная форма Янского—Бильшовского и распространенная в Швеции форма Шпильмейера—Фогта, тоже, по-видимому, происходящая от одного мутанта. Ювенильная форма Шпильмейера — Фогта проявляется в возрасте 5—8 лет прогрессирующим ослаблением зрения и умственных способностей, ведущим к слепоте и идиотизму; в дальнейшем отмечаются экстрапирамидные симптомы. Долголетняя болезнь заканчивается полной атаксией и смертью. Известны также позднедетская и поздняя формы амавротической идиотии. Всем формам амавротической идиотии свойственны особые поражения нейронов, принимающих шарообразную или грушевидную форму, демиелинизация и пролиферация нейроглии.

Содержание ганглиозидов в сером и белом веществе в 5—10 раз выше нормы.

3. Болезнь Нимана—Пика характеризуется накоплением сфингомиелина в ретикуло-эндотелиальной, нервной и других тканях и обычно проявляется с первых месяцев жизни ухудшением общего состояния, аномалиями пищеварения, анорексией, рвотой, диареей, задержкой физического и умственного развития. В дальнейшем происходят увеличение печени, почек, лимфатических узлов, наводнение пораженных органов (печени, легких) особыми «пенистыми клетками», а также поражение центральной нервной системы с демиелинизацией нервных клеток. Содержание сфингомиелина в селезенке и печени в десятки раз превышает нормальное. Почти половина описанных в литературе случаев наблюдалась в еврейских семьях, следовательно, обусловлена единичной мутацией и последующим дрейфом гена. Болезнь начинается в первый год после рождения и обычно заканчи-

вается летально к трехлетнему возрасту, хотя известны и гораздо более поздние формы болезни. Гистологически характерно появление крупных ретикуло-эндотелиальных клеток Нимана—Пика, имеющих пенистый вид вследствие большого числа жировых капель. Высокая частота кровного родства родителей среди семей с больными детьми и ряд других данных (частые заболевания среди братьев—сестер пробанда) свидетельствуют о рецессивности болезни.

4. Липохондродистрофия (гаргойлизм, болезнь Пфаундер—Гурлер) характеризуется замедлением роста, укорочением и утолщением шеи, толстыми и выступающими ключицами, гепатоспленомегалией, помутнением роговицы с утратой зрения. Черты лица крупные и грубые, профиль вогнут, язык очень велик; кифоз, короткие конечности с ограниченной подвижностью суставов, наклон туловища вперед при ходьбе дополняют типичную картину; обычно развивается глухота. Повышено содержание ганглиозидов и свободных мукополисахаридов в мозгу, селезенке, печени, лимфатических узлах. При рецессивной, аутосомной форме (²/₃ случаев) болезнь развивается быстро, помутнение роговицы наблюдается очень часто; при второй форме, рецессивной, сцепленной с полом (¹/₃ случаев), роговица прозрачна, но глухота и болезнь сердца наблюдаются более часто.

3. Болезнь Гоше

Болезнь Гоше, обычно начинающаяся в возрасте 5—8 лет, характеризуется спленомегалией, декальцификацией и разрушением костных тканей, исхуданием, кахексией, желудочными болями и появлением характерных, перегруженных цереброзидами очень крупных клеток Гоше с эксцентрическим ядром, мелкозернистой плазмой и сеткой нитей в ретикуло-эндотелиальной ткани. Разрастание этих клеток лежит в основе клинических симптомов. При раннем начале болезнь характеризуется прежде всего разрушениями в центральной нервной системе и протекает значительно тяжелее, чем при более позднем начале. Лечение пока сводится к удалению селезенки, в которой накапливаются цереброзиды. В большинстве случаев болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу; в некоторых случаях — доминантно.

Г. Наследственные болезни стероидного обмена

1. Адреногенитальный синдром

Адреногенитальный синдром, проявляющийся у девочек в форме псевдогермафродитизма, а у мальчиков преждевременной вирилизацией, в большинстве случаев обусловлен врожденной гиперплазией надпочечников, вызванной наследственными дефектами биосинтеза стероидных гормонов коры надпочечников; в моче обнаруживаются большие количества андрогенных 17-кетостероидов. Исходный пол больного определяется по половому хроматину в клетках кожи или мазках слизистой рта. Клинические проявления могут ограничиваться вирилизацией, но к ней почти в половине случаев присоединяется недостаточность коры надпочечника с нарушением водного и электролитного обмена. Во многих случаях к вирилизации присоединяется гипертония или имеется сочетание всех трех аномалий. И у мальчиков, и у девочек наблюдается преждевременное половое созревание с ранней остановкой роста костей. Поздние случаи почти всегда связаны с аденомой или аденокарциномой коры надпочечника. В основе синдрома лежит наследственно-пониженная активность ферментов, участвующих в синтезе гормонов коры надпочечника. При блокировке образования кортизона нарушается система обратной связи между корой надпочечника и гипофизом, вследствие чего усиливается образование АКТГ, стимулирующего образование избыточных 21-дезоксистероидов, часть которых андрогенна или превращается в андрогены, вызывающие вирилизацию ребенка (рис. 55).

Развитие наследственного адреногенитального синдрома обусловлено наследственной недостаточностью любого из четырех ферментов (3-β-дегидразы, 17-α-гидроксилазы, 21-гидроксилазы, 11-β-гидроксилазы), участвующих в образовании кортизола. В норме секреция АКТГ регулируется по типу плюс-минус взаимодействия или обратной связи между гормоном коры надпочечника — кортизоном и гипофизом. Падение уровня кортизона повышает секрецию АКТГ, а повышенная секреция АКТГ усиливает секрецию кортизона. Наследственное нарушение синтеза кортизола в результате выпадения любого из четырех указанных ферментов приводит к тому, что секреция АКТГ, не регулируемая тормозящим действием кортизона, чрезмерно усиливается. Это в свою очередь вызывает гиперплазию надпочечников. Блокада образования группы гормонов — прогес-

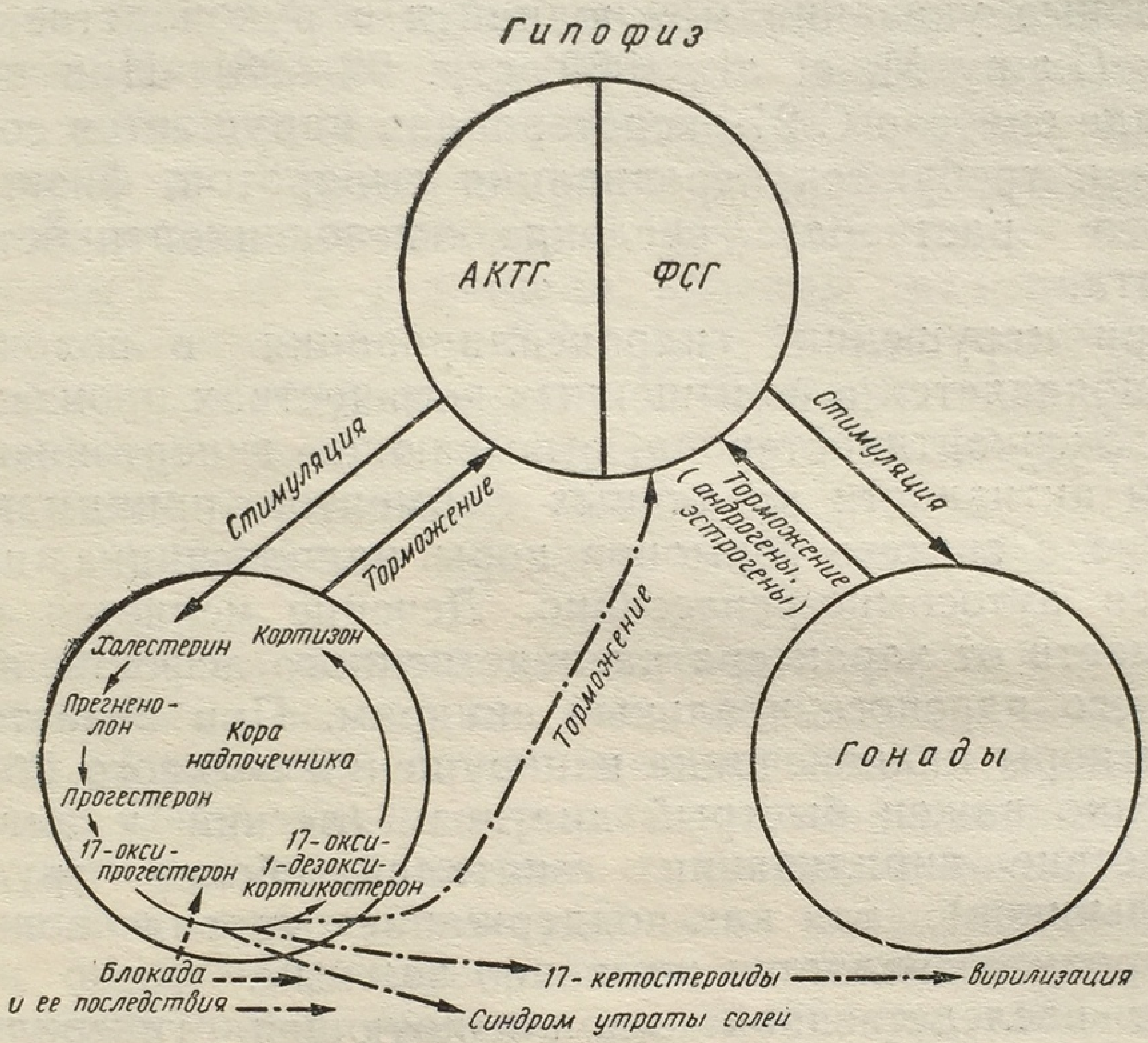

Гипофиз
АКТГ
ФСГ
Стимуляция
Торможение
Торможение
Стимуляция
Торможение (андрогены, эстрогены)
Холестерин
Кортизон
Прегненолон
Кора надпочечника
Прогестерон
17-окси-прогестерон
17-окси-1-дезокси-кортикостерон
Гонады
Блокада
и ее последствия
17-кетостероиды
Вирилизация
Синдром утраты солей

Рис. 55. Схема развития адреногенитальных синдромов при различных блокадах образования кортизона (по Ленцу).

терона или его производных (кортексона, кортикостерона, кортизона) приводит к усиленному использованию предшественников для образования андростеронов. Усиленное образование андростероновых гормонов вызывает вирилизацию у девочек и раннюю половую зрелость (pseudopubertas praecox) у мальчиков.

Врожденные гиперплазии надпочечников лечат кортизоном. Однако чрезвычайно существенно раннее начало лечения: у девочек моложе 2 лет оно дает прекрасные результаты; лечение, начатое более поздно, дает лишь хорошие результаты, хотя в обоих случаях необходима непрерывность. Нельзя лечить кортизоном больных, сильно маскулинизированных или с уже окостеневшими эпифизами. У больных с поздно начатым лечением приходится считаться с психологическими комплексами и необходимостью оперативного вмешательства.

У мальчиков терапия кортизоном может нормализовать созревание семенников и сперматогенез. Более подробные указания можно найти в руководстве Лами и др. (Lamy M. et al., 1959, стр. 92—93). При полной блокаде синтеза С-21-оксистероидов нарушается солевой обмен и требуются переливания сывороток, физиологического раствора, введение дезоксикортикостеронацетата.

При нарушении гидроксилирования в положении С-11 появляется в повышенных количествах производное 11-дезоксикортикостерона, вызывающее гипертонию. Дефекты активности различных ферментов, принимающих участие в синтезе гормонов коры надпочечника, наследуются аутосомно-рецессивно. Лечение меняется в зависимости от характера наследственного дефекта, вызывающего адреногенитальный синдром. При недостаточности коры надпочечника и нарушении солевого обмена особенно важен быстрый диагноз (легкий у девочек вследствие вирилизации гениталий, более трудный у мальчиков), так как поддержание уровня воды и электролитов является жизненно важным.

От наследственной вирилизирующей гиперплазии надпочечников необходимо отличать явления вирилизации или женского недоразвития, вызываемые аномалиями набора половых хромосом (см. главу 8).

Д. Наследственные болезни пуринового и пиримидинового обмена

К этим болезням относятся: подагра, ксантинурия, выделение с мочой оротовой кислоты, выделения с мочой β-аминоизомасляной кислоты.

1. Подагра

Приблизительно у 1—2% людей имеется наследственно обусловленное асимптоматическое нарушение пуринового обмена, выражающееся в торможении обмена мочевой кислоты и повышенном содержании ее в организме. Повышено включение меченых предшественников (C^{14}-глицин и др.) в мочевую кислоту у относительно небольшой доли людей, имеющих повышенное содержание мочевой кислоты в крови; это нарушение обмена проявляется приступами острого артрита или хроническим артритом, связанным с отложением уратов в хрящах и других тканях, а также образованием почечных камней, состоящих из мочевой кислоты. Среднее содержание мочевой кислоты в сыворотке в норме около 4,5 мг% у мужчин и 4 мг% у женщин; верхним пределом нормы считается соответственно 6,3 и 5 мг% (при колориметрическом методе определения по Фолину). При подагре концентрация уратов составляет от 5 до 16 мг%, что обусловлено повышенным синтезом уратов, а может быть, и ослабленным почечным выделением мочевой кислоты.

Подагра, вызываемая отложением уратов в тканях и возникающими вследствие этого воспалительными реакциями, развивается почти исключительно у пожилых мужчин. Очень часто поражаются почки, и значительная часть больных погибает от болезней почек. У родственников больных подагрой часто наблюдается подагра и очень часто обнаруживается асимптоматическое повышение уровня уратов в крови. Частота заболевания обычно снижена в периоды недостаточного питания и в материально необеспеченных слоях населения.

Наследственное предрасположение к повышенному уровню уратов в крови и к подагре почти не отмечается у женщин, что очень затрудняет генетический анализ. По-видимому, дефект обмена, ведущий к повышению уровня уратов, наследуется как аутосомный доминант с неполным проявлением (около 20%) у мужчин, и почти полным непроявлением у женщин.

Очень эффективным оказалось лечение пробенецидом, салицилатами и фенилбутазоном, сульфинпиразоном, усиливающими выделение уратов и вызывающими растворение уже образовавшихся подагрических отложений в суставах, а также кортикостероидами. Вспомогательную роль играет диета с пониженным содержанием белков и диета, понижающая вес в случае тучности. При раннем обнаружении повышенного содержания уратов в крови члена семьи, в которой имеется подагра, ему рекомендуются обильное питье, регуляция веса и пища, небогатая пуринами, а также ряд других профилактических мероприятий.

Зеегмиллер и др. (Seegmiller et al., 1962) обнаружили, что у большинства больных подагрой имеется повышенный синтез уратов, а у некоторой части — пониженный почечный клиренс уратов.

2. Ксантинурия

Ксантинурия — редкая болезнь обмена; она выражается в выделении очень больших количеств ксантина с мочой и в склонности к образованию ксантиновых камней с резким понижением содержания мочевой кислоты в сыворотке и моче. Предполагается, что у больных блокировано окисление ксантина в мочевую кислоту, а также, что у больных вследствие дефекта почечного механизма ксантин так быстро выделяется с мочой, что не успевает окисляться в мочевую кислоту. Наследование дефекта не изучено. Лечение сводится к усиленному приему жидкостей, а также щелочей для установления щелочной реакции в моче.

3. Выделение оротовой кислоты

Заболевание обнаружено у мальчика 5 месяцев, родившегося в браке между кровными родственниками. Выделение с мочой большого количества кристаллов оротовой кислоты сопровождалось развитием тяжелой гипохромной анемии с мегалобластическим костным мозгом. Выделение оротовой кислоты свидетельствует о блокаде ее превращения в оротидиловую или уридиловую кислоту в результате инактивности оротидилпирофосфорилазы или оротидилдекарбоксилазы. Пониженные уровни активности обоих ферментов были обнаружены у родителей, а также у брата и сестры больного.

Заболевание было излечено гормонами коры надпочечника и введениями смеси уридиловой и цитидиловой кислот, действующих на систему ферментов обмена оротовой кислоты.

4. Выделение β-аминоизомасляной кислоты с мочой

Бета-аминоизомасляная кислота у некоторых лиц выделяется с мочой в количестве 200—300 мг ежесуточно в результате вызванной рецессивным геном блокады обмена. К «экскреторам» относится около 10% белого населения США, около 30% негров США и по небольшим обследованиям около 40% китайцев, японцев, таиландцев и апачей.

Е. Наследственные болезни обмена металлов

К этим болезням относятся гепато-лентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона), гемохроматоз, периодический паралич, наследственная эпизодическая адинамия, псевдогипопаратиреоидия.

1. Гепато-лентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона—Коновалова)

Аутосомно-рецессивно наследующаяся гепато-лентикулярная дегенерация характеризуется циррозом печени и дегенеративными изменениями ткани мозга. В тканях печени, мозга, почек и роговицы усилено депонирование меди, которая в повышенных количествах выделяется с мочой, но содержится в пониженном количестве в сыворотке. Уровень церулоплазмина понижен. В почечных канальцах нарушен перенос аминокислот, глюкозы, мочевой кислоты и фосфата. Патогенез болезни не выяснен. Хорошие результаты дает применение БАЛ, тиоловых препаратов и пеницилламина, усиливающих выделение меди с мочой. Значительная часть заболеваний, обнаруженных в Нью-Йорке, обусловлена мутацией, возникшей некогда среди населения одного района старой русско-польской границы, а другая часть — мутацией, возникшей среди итальянцев Сицилии и Южной Италии. Однако эта мутация была выявлена также у китайцев, малайцев, японцев, эскимосов и негров.

Почти половина больных происходит от браков между родственниками. У гетерозиготов обнаруживается пониженное включение Cu^{64} в церулоплазмин.

2. Гемохроматоз

Первичный гемохроматоз представляет собой болезнь депонирования железа с ежедневным накоплением 2—4 мг, характеризующуюся избыточным отложением гемосидерина в печени, сердце, эндокринных железах и реакцией тканей на эти отложения. Кругооборот железа плазмы повышен, а трансферрин плазмы сильнее, чем в норме, насыщен трехвалентным железом.

Гемохроматоз проявляется циррозом печени, пигментированием кожи и сахарным диабетом у мужчин, преимущественно с 35 лет, и очень редок у женщин, по-видимому, в результате утраты железа при менструациях, беременности и лактации.

При раннем начале лечения болезнь успешно купируется систематическим удалением запасов железа посредством венесекции. Болезнь в большинстве случаев наследуется доминантно (с неполной пенетрантностью), а при раннем развитии — рецессивно, причем в обоих случаях проявление ограничено мужским полом. У гетерозиготов наблюдается усиленная пигментация кожи, повышенная концентрация железа сыворотки и повышенное всасывание железа в кишечнике.

3. Периодический паралич

Периодический паралич характеризуется спонтанными или вызванными действием стероидных гормонов коры надпочечника приступами слабости или паралича с длительными бессимптомными периодами удовлетворительного самочувствия. При тяжелом параличе исчезают сухожильные рефлексы и мышцы теряют электровозбудимость. Паралич обычно начинается с ног, распространяясь вверх, и длится 1—3 часа. Полные параличи длятся 6—24 часа. Первые приступы обычно начинаются в возрасте 7—21 года и усиливаются в возрасте 20—30 лет, впоследствии слабея. Частота приступов очень изменчива; известны больные с одним приступом за всю жизнь, но бывает и еженедельная периодичность.

Мужчины поражаются сильнее женщин. Продромальные явления обычно отсутствуют (иногда чувствуется жажда), приступы возникают внезапно, под действием факторов, усиливающих потребление глюкозы, и под действием некоторых эндокринных препаратов, а также во время отдыха после тяжелой физической работы. В начале приступа резко падает содержание калия в сыворотке. Предполагается, что паралич возникает в результате перехода калия из сыворотки в ткани мышц. В нормальном состоянии мышцы имеют пониженное содержание калия и повышенное содержание натрия, что, по-видимому, и предрасполагает к параличу.

Диета с низким содержанием натрия и высоким содержанием калия обычно повышает устойчивость мышц к индуцирующему паралич действию глюкозы и инсулина или к введению минералокортикоидов.

Паралитическим приступам предшествует повышенное выделение с мочой альдостерона и 17-кетостероидов, усиление секреции которых, по-видимому, играет основную роль в индукции паралича. Возможно, что спорадическая гиперсекреция этих гормонов обусловлена стимулами со стороны гипоталамуса и гипофиза, поскольку при приступах отмечены повышенная секреция фолликулостимулирующего гормона и, кроме того, явления периодического паралича наблюдаются у больных с нарушениями гипоталамуса.

Периодический паралич обычно наследуется аутосомно-доминантно, почти всегда с полной пенетрантностью. В семьях с периодическим параличом иногда наблюдается повышенная частота мигрени, эпилепсии и прогрессирующей миодистрофии.

4. Наследственная эпизодическая адинамия

Наследующаяся аутосомно-доминантно с полной пенетрантностью эпизодическая адинамия проявляется еще в детском возрасте в форме нетяжелых приступов слабости или параличей отдельных групп мышц. Эти приступы развиваются чаще днем, чем ночью, и обычно продолжаются 10—45 минут. Во время приступа потенциалы действия в мышцах укорочены, концентрация калия в сыворотке крови нормальна или слегка повышена (а не понижена, как при периодическом параличе), понижен уровень фосфора, понижено число эозинофилов в крови. Больным рекомендуется умеренный образ жизни и назначаются глюконат кальция, рыбий жир и препараты сухой щитовидной железы.

5. Псевдогипопаратиреоидия

Псевдогипопаратиреоидия — конституциональное заболевание, характеризующееся низкорослостью, круглолицестью, укорочением некоторых костей пястья или запястья с укорочением соответствующих суставов; в коже и мягких тканях могут появляться очаги кальцификации и экзостозы. В число проявлений входят также умственная отсталость, ломкость ногтей, утолщение черепа, гипоплазия эмали и корней зубов, катаракта, удлиненный интервал *Q—T*, тетанические и эпилептические судороги; уровень фосфора в крови повышен, уровень кальция в крови и моче очень понижен. В отличие от гипопаратиреоидии псевдогипопаратиреоидия характеризуется наследуемостью и нормальным состоянием паращитовидных желез. Наследование доминантное, с изменчивой экспрессивностью.

Ж. Болезни порфиринового обмена

В эту группу болезней входят три относительно хорошо обследованные наследственные болезни порфиринового обмена и менее изученные наследственные дефекты. Ряд болезней порфиринового обмена, имеющих токсическую этиологию, более или менее точно фенокопирует порфирии наследственные.

1. Порфирии

1. Врожденная эритропоэтическая (фотосенсибилизирующая) порфирия — тяжелое заболевание, наследующееся аутосомно-рецессивно, с полной пенетрантностью; проявляется вскоре после рождения выделением красной мочи, содержащей большое количество уропорфирина. Уже в первый год под влиянием солнечных лучей на открытых участках тела появляются плохо заживающие пузыри и язвы; развиваются спленомегалия и гемолитическая нормохромная анемия. По-видимому, в созревающих эритроцитах блокировано ферментатив-

ное превращение порфобилиногена в уропорфириноген. Болезнь очень редка; описанный в литературе 41 больной имеет английское, итальянское, японское, немецкое, испанское, французское, норвежское, польское, негритянское, индонезийское происхождение. Моделью для изучения может служить врожденная аутосомно-рецессивная фотосентибилизирующая порфирия крупного рогатого скота.

2. Аутосомно-доминантно наследующаяся шведская форма порфирии (интермиттирующая острая) проявляется к периоду половой зрелости и характеризуется поражением печени, выделением больших количеств порфобилиногена и δ-аминолевулиновой кислоты в моче, желудочными болями и полиморфными нейрологическими расстройствами. Очень многочисленны случаи латентного носительства, клинически проявляющиеся при приеме барбитуратов и сульфаниламидов.

3. Аутосомно-доминантно наследующаяся южно-африканская форма порфирии (porphyria cutanea tarda) ведет свое начало от иммигрантки и иммигранта, поженившихся в Капе в 1688 г., потомство которых образовало очень обширный род. Так, один из потомков, родившийся в 1814 г., имел к 1959 г. 478 потомков. Аномалия характеризуется постоянным накоплением копропорфирина и протопорфирина в печени и их обильным содержанием в фекалиях, кожными проявлениями и приступами желудочных болей, особенно у женщин.

3. Наследственные болезни крови и кровотворных органов

К этим болезням относятся: наследственный сфероцитоз, наследственная чувствительность к примахину и склонность к фавизму; наследственные метгемоглобинемии; гемоглобинопатии и талассемия; болезни свертывания крови.

1. Наследственный сфероцитоз

Аутосомно-доминантно наследующийся сфероцитоз обусловлен дефектом обмена и строения эритроцитов. Предполагается наличие дефекта в промежуточном обмене углеводов, в силу которого имеет место быстрая утрата высоко энергетических соединений, ведущая к нарушению переноса ионов и увеличению сферичности эритроцита. Утрата способности к прохождению синусов селезенки вызывает быструю гибель сфероцитов. Основные явления при сфероцитозе связаны с характерным изменением формы клетки, ускоренной гибелью эритроцитов, гемолитической желтухой, врожденной гемолитической анемией и врожденной спленомегалией и гипоксемией.

Большой терапевтический эффект дает удаление селезенки, нормализующее продолжительность жизни эритроцитов.

2. Наследственная чувствительность к примахину и склонность к фавизму

Вскоре после введения в практику противомалярийных веществ типа примахина обнаружилось, что эти препараты вызывают гемолитическую болезнь у некоторых больных, преимущественно мужчин. В дальнейшем выяснилось, что острая реакция на примахин имеет семейный характер и притом встречается преимущественно у жителей стран малярийного пояса или у выходцев из этих стран, а именно у сардинцев, американских и африканских негров, пенджабцев, иракских, йеменских и турецких евреев и т. д. Чувствительность эритроцитов обнаруживается лабораторно по усиленной реакции образования телец Гейнца при воздействии на эритроциты in vitro раствора ацетилфенилгидразина с последующим окрашиванием кристалвиолетом. В аномальных эритроцитах вследствие дефекта активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы блокировано превращение глюкозо-6-фосфата в 6-фосфоглюконат, а также восстановление ТПН. Поскольку ТПН-Н сохраняет восстановленную форму глютатиона, в эритроцитах понижено и содержание восстановленного глютатиона, что повышает склонность клетки к гемолизу. Дефект активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы наследуется доминантно, сцепленно с полом, причем проявление у женщин-гетерозиготов очень изменчиво. Сцепленный с полом ген дефекта активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы обусловливает бо́льшую часть не связанных с иммунными антелами врожденных гемолитических анемий с желтухой и поражением нервных ядер, наблюдаемых в Греции и других странах Средиземноморья, а также в Африке [Доксиадис (Doxiadis et al., 1961)].

Таким образом, распространению мутации противодействует очень интенсивный отбор, обусловленный избирательным отмиранием детей (преимущественно мальчиков), унаследовавших дефект обмена эритроцита. С другой стороны, в обширных обследованиях ряда районов Сардинии обнаружен строгий параллелизм между частотой этого наследственного дефекта и малярийностью района его распространения. Наследственный дефект эритроцита повышает устойчивость организма по отношению к малярийному плазмодию (см. ниже).

3. Наследственные метгемоглобинемии

Наследственная метгемоглобинемия характеризуется диффузным цианозом, обнаруживающимся еще в раннем детстве; кровь имеет шоколадный оттенок вследствие резко повышенного содержания метгемоглобина (20—50% всего гемоглобина). Метгемоглобин представляет собой окисленное производное гемоглобина, в котором железо четырех групп гема переведено из обычного двухвалентного в трехвалентное состояние и не способно выполнять функцию дыхательного фермента. Наследственная метгемоглобинемия обусловлена наследственным нарушением равновесия между процессом окисления гемоглобина в метгемоглобин и процессами восстановления гемоглобина. Доминантно наследующаяся метгемоглобинемия обусловлена образованием аномального невосстанавливающегося метгемоглобина (HbM). Электрофорез окисленного гемоглобина обнаруживает у носителей гемоглобина М наличие двух гемоглобинов, передвигающихся с разной скоростью, а именно гемоглобина А (нормального) и гемоглобина М. Предполагается, что мутантный ген вызывает в глобиновой части молекулы М формирование новой реактивной группы, образующей комплекс с трехвалентным железом.

Значительная часть наследственных метгемоглобинемий обусловлена рецессионно наследующимся дефектом активности фермента метгемоглобинредуктазы, зависищей от ДПН-Н. Цианоз успешно лечится внутривенным введением метиленовой синей или аскорбиновой кислотой.

4. Гемоглобинопатии и талассемия

Аномальные гемоглобины обнаруживаются и идентифицируются главным образом по своим электрофоретическим свойствам. При электрофорезе гемоглобина человека, гетерозиготного по какому-либо гену аномального гемоглобина, обнаруживается наличие двух гемоглобинов, мигрирующих с разной скоростью. Один из них—нормальный гемоглобин A, а другой—мутантный.

Наиболее важное значение имеет аномальный гемоглобин серповидноклеточности S. Этот гемоглобин в восстановленном состоянии слабо растворим. Молекулы нормального гемоглобина отрицательно заряжены и взаимоотталкиваются, тогда как нейтральные молекулы восстановленного гемоглобина S легко образуют тактоиды. В силу этого в бескислородной среде или в среде с восстановителем (2% метабисульфит натрия) эритроциты, содержащие гемоглобин S принимают характерную серповидную форму. У гетерозиготных носителей гена S содержание гемоглобина S относительно невелико, и эритроциты в физиологических условиях принимают серповидную форму очень редко. Однако у гомозиготов SS эритроциты массово принимают серповидную форму уже в физиологических условиях, преимущественно в капиллярах внутренних органов. Возникающие в результате этого стазы приводят к массовому гемолизу эритроцитов, тромбозам, инфарктам, поражающим большое число органов. Возникающий симптомокомплекс столь тяжел, что гомозиготы по гену SS погибают обычно еще в детском возрасте, тогда как гетерозиготы Ss клинически нормальны.

Гетерозиготность по другому гену гемоглобина, доминантному гену талассемии, обычно вызывает лишь субклинические явления, в то время как гомозиготность по этому гену вызывает у детей тяжелейшую эритробластическую анемию (болезнь Кули, средиземноморскую анемию), сопровождающуюся увеличением селезенки и печени, а также характерными костными изменениями, вызванными компенсаторной гиперплазией костного мозга. В основе патологии лежит образование эритроцитов с малым объемом, малым количеством гемоглобина, с сокращенной продолжительностью жизни. При наличии гена талассемии образование гемоглобина F не прекращается после рождения.

Двойная гетерозиготность по гену S и талассемии и генам других аномалий гемоглобина приводит к патологиям различной тяжести. Несмотря на летальность гена S и гена T в гомозиготном состоянии, оба этих гена, а также и некоторые другие гены аномальных гемоглобинов (C, D, E) оказались чрезвычайно широко распространенными, притом среди народов строго определенной географической зоны. Как указывалось, ген S оказался распространенным среди негров Африки и их потомков в Америке и на о. Мадагаскаре, а также в Греции, Индии, ген C — среди населения северного побережья Гвинейского залива с центром-максимумом на севере Ганы, ген E — в Юго-Восточной Азии, ген D — в Западной Индии, тогда как ген талассемии очень распространен в Италии, Греции, на острове Крит, в Бенгалии, Юго-Восточной Азии и Южном Китае, причем в пределах крупных зон выявилось особо большое повышение частоты аномальных гемоглобинов в крупных и малых районах, эндемичных и гиперэндемичных по тропической малярии. Носители гена серповидноклеточности и гена талассемии оказались повышенно устойчивыми к малярии. Вымирание детей, гомозиготных по наследственной аномалии гемоглобина, компенсируется лучшим по сравнению с нормальными людьми выживанием гетерозиготных носителей аномальных гемоглобинов в малярийных районах.

Как уже указывалось ранее, исследования строения пептидов α- и β-цепей глобиновой молекулы разных мутантных гемоглобинов путем триптического переваривания и анализа отдельных пептидов и их аминокислот комбинированным методом электрофореза и хроматографии (метод «отпечатков пальцев») показали, что различия между ними обычно сводятся к замене в одном из пептидов одной аминокислоты другой аминокислотой. Особенно подробно в этом отношении удалось изучить строение гемоглобинов A, S, C, G. Эти гемоглобины идентичны по цепи α и 27 из 28 пептидов цепи β; различия были обнаружены лишь в пептиде

№ 4, который у нормального гемоглобина состоит из 8 аминокислот, расположенных в следующей последовательности: валин (1) — гистидин (2) — лейцин (3) — треонин (4) — пролин (5) — глютамин (6) — глютамин (7) — лизин (8).

Оказалось, что у гемоглобина S в этом пептиде в шестом положении вместо отрицательно заряженного глютамина находится нейтральный валин. Отсутствие заряда снимает отталкивание между молекулами гемоглобина S и приводит к их легкой кристаллизации, лежащей в основе всего синдрома серповидноклеточной анемии.

У гемоглобина C отрицательно заряженный глютамин в шестом положении заменен положительно заряженным лизином. Поскольку гены A, S, C аллельны друг другу, оказывается, что мутантное изменение генов способно вызвать замену одной из сотен аминокислот другой.

Гемоглобин G тоже сходен с нормальным гемоглобином A по всем пептидам, за исключением того же четвертого пептида. В этом пептиде у гемоглобина S сходны с A аминокислоты № 1—6, 8, но у гемоглобина A седьмой аминокислотой является глютамин, а у гемоглобина G — глицин.

Гемоглобины E и D_β сходны с A и друг с другом по всем пептидам, за исключением пептида № 26 цепи β, тогда как гемоглобины G и Dα сходны с A по всем пептидам, кроме пептида № 23 цепи α

При кислом pH гемоглобины in vitro диссоциируют, распадаясь на полумолекулы, состоящие из двух цепей αα и полумолекулы из двух цепей β (β). Если раствор приобретает щелочную реакцию, то цепи α и β снова соединяются. Помещая смесь гемоглобинов A и S в кислый раствор, а затем в щелочной, удалось соединить цепь α гемоглобина A с цепью β гемоглобина S, а также соединить цепи β гемоглобина A с цепью α гемоглобина S. Оказалось, что особенностями гемоглобина S обладают лишь молекулы, имеющие цепи β, полученные от гемоглобина S, независимо от происхождения цепей α. Биохимии и генетике аномальных гемоглобинов посвящено огромное количество исследований.

5. Факторы свертывания крови

Изучение индивидуальных образцов крови с различными дефектами свертывания, производимое путем добавления к дефективному образцу различных фракций нормальной крови, постепенно привело к установлению большого числа факторов, необходимых для нормального свертывания крови. В разных странах, разными исследователями применялись различные наименования для обозначения одних и тех же факторов. В табл. 35 приведены основные термины и их синонимы.

Таблица 35

Факторы свертывания крови

Название, употребительный термин	Синонимы	Название по порядковой системе
Фибриноген		Фактор I
Протромбин		» II
Тромбопластин	Тромбокиназа	» III
Йон кальция	Ca^{++}	» IV
Фактор V	Лабильный фактор, проакселерин	» V
Фактор VI		
Фактор VII	Стабильный фактор, проконвертин	» VI
Антигемофилический глобулин АГГ	АГТ, антигемифилический фактор, тромбопластиноген, кофактор 1 тромбоцитов	» VII » VIII
Фактор Кристмаса	Компонент тромбопластина плазмы (PTC)	» IX
Фактор Стюарта	Фактор Прауэра (?), Фактор Стюарта—Прауэра	» X
Фактор Хагемана		
Предшественник тромбопластина плазмы (PTA)		
Тромбин		

Реакция образования фибрина из фибриногена идет при участии тромбина, образующегося из протромбина при совместном участии кальция и тромбопластина плазмы или протромбокиназы. Протромбокиназная активность локализуется либо во внешней системе (экстракт тканей и кальций), либо во внутренней системе, образуемой тромбоцитами, плазматическими факторами свертывания и Ca^{++}. Каждая из этих систем в свою очередь состоит из отдельных компонентов.

К числу наследственных дефектов свертывания крови относится: 1) афибриногенемия; 2) недостаток протромбина; 3) недостаток фактора V; 4) недостаток фактора VII; 5) недостаток фактора Стюарта; 6) гемофилия A (недостаток фактора VIII); 7) болезнь Кристмаса (недостаток фактора IX, гемофилия B); 8) дефект предшественника тромбопластина плазмы; 9) дефект фактора Хагемана; 10) болезнь Виллебранда.

1. Афибриногенемия. Плазма крови больного не свертывается при добавлении тромбина; кровоточивость в тяжелой форме. Дефект наследуется аутосомно-рецессивно. Большинство больных происходит от браков между родственниками. У гетерозиготов уровень фибриногена понижен.

2. Недостаток протромбина. Обнаружен у двух братьев и одной неродственной им девочки. Вероятно рецессивное наследование. Обнаружено удлинение протромбинового времени. Клинически выраженная кровоточивость.

3. Недостаток фактора V. Дефект может вызывать тяжелые кровотечения. Многие больные происходят из кровных браков.

4. Недостаток фактора VII. Тяжелая кровоточивость. Аутосомно-рецессивное наследование со слабым проявлением недостатка фактора VII у гетерозиготов.

5. Недостаток фактора Стюарта. Удлинение одноэтапного протромбинового времени. Клинические отклонения отсутствуют. Аутосомно-рецессивное наследование.

6. Гемофилия A. Обнаруживается в раннем детском возрасте. Сильная кровоточивость, частые гемартрозы, тяжелые кровотечения после ничтожных травм. Периодическая смена фаз устойчивости и восприимчивости по отношению к травмам. Отмечаются значительные промежутки между травмой и кровотечением. Сцепленное с полом наследование, относительно частые случаи мутационные. Средний возраст смерти больного — 16—22 года.

7. Болезнь Кристмаса (недостаток фактора IX, гемофилия B). Клинически сходна с классической гемофилией. Один из важнейших объектов изучения — больные гемофилией из долины Тенна (Швейцария), где наследование заболевания прослежено на протяжении

11 поколений (3072 члена семьи, среди них 55 больных гемофилией). Сцепленное с полом наследование; уровень фактора IX в крови — 2,5—6% нормы. Средняя продолжительность жизни больного гемофилией 22 года.

8. Дефект предшественника тромбопластина плазмы. Умеренная кровоточивость, по-видимому, аутосомно-рецессивное наследование. Удлиненное время свертывания, ненормальное поглощение протромбина.

9. Дефект фактора Хагемана. Удлиненное время свертывания, ненормальное поглощение протромбина. Клинические проявления отсутствуют.

Ратнов и Штейнберг (Ratnoff, Steinberg, 1962) на основании анализа 55 больных с дефектом Хагемана приходят к выводу, что болезнь вызвана аутосомным рецессивом. Гетерозиготы клинически нормальны, но у 15 из 40 гетерозиготных носителей специальный тест обнаружил пониженное содержание фактора Хагемана. Дефекты (8) и (9) нарушают прилипание к стеклянной поверхности.

10. Болезнь Виллебранда (сосудистая гемофилия). Сочетание дефекта механизма свертывания (часто пониженный уровень антигемофильного глобулина (6) с дефектом капилляров. Умеренная склонность к кровоточивости (у женщин тяжелые кровотечения при менструации); иногда требуются переливания крови. Аутосомно-доминантное наследование.

И. Наследственные болезни, вызываемые дефектами функции почечных канальцев.

К этим болезням относятся: семейная гипофосфатемия с рахитом; синдром Фанкони; почечная гликозурия; ацидоз, вызываемый дефектом почечных канальцев; несахарный диабет, устойчивый к вазопрессину; глицинурия; цистинурия; болезнь Гартнепа; временно можно отнести цитруллинемию.

1. Семейная гипофосфатемия с рахитом, не излечиваемым обычными дозами витамина D.

Синдром характеризуется доминантным, сцепленно с полом наследующимся пониженным уровнем фосфата в крови (при нормальном уровне кальция), который, по-видимому, вызван пониженным обратным всасыванием неорганического фосфата в почечных канальцах. Основное проявление дефекта обмена — высокая частота развития рахита, который лечат очень большими дозами витамина D. Костные поражения наблюдаются у детей с низким всасыванием кальция в кишечнике. В выраженной форме болезнь проявляется дугообразным искривлением ног, низкорослостью и другими признаками рахита. Для лечения применяют витамин D_2 (кальциферол), дозы которого, начиная с 25 000 единиц в день, доводятся до 150 000 — 250 000, при тщательном наблюдении над признаками гипервитаминоза по уровню содержания фосфора, кальция и щелочной фосфатазы сыворотки. Чрезвычайно важна ранняя диагностика.

2. Синдром Фанкони (остеомаляция, почечная гликозурия, аминоацидурия и гиперфосфатурия)

Синдром характеризуется витаминоустойчивым рахитом, гликозурией, общей аминоацидурией и гиперфосфатурией почечной этиологии. Детская форма болезни проявляется в 4—6-месячном возрасте или в первые годы жизни жаждой, рвотой и лихорадками, исхуданием, задержкой роста, витаминоустойчивым рахитом, общей аминоацидурией при нормальном содержании аминокислот в сыворотке, ацидозом, полиурией, обезвоживанием.

В конъюнктиве и особенно в поверхностной субэпителиальной части роговицы, в костном мозгу обнаруживаются кристаллы цистина. Летальный исход наступает либо быстро, либо в возрасте 6—8 лет. Наследование рецессивное, частота родства между родителями около 12%. Частота заболевания в Англии — $2.5.10^{-5}$, частота гетерозиготного носительства — 1%. Средства против поражения почек, основного в развитии болезни, пока не найдены; частные улучшения дают витамин D, метилтестостерон, инъекции гамма-глобулина.

При поздней форме у взрослых в картине доминирует деформирующая болезнь скелета с болями и уродствами. Уровни кальция нормальны, повышена активность щелочной фосфатазы. В основе болезни лежит общий дефект обратного всасывания глюкозы, аминокислот, фосфата и бикарбоната, связанный с характерным морфологическим изменением проксимальных частей почечных канальцев. Наряду с аутосомно-рецессивно наследующимися случаями известны и фенокопии. Лечение заключается в даче очень больших доз витамина D (50 000 — 400 000 единиц в день), диете с повышенным содержанием фосфата и введении раствора Шоля, содержащего 14% лимонной кислоты и 9,8% цитрата натрия. Эта система лечения должна проводиться непрерывно и пожизненно, поскольку основной почечный дефект остается неустраненным и может постепенно привести к уремии.

3. Почечная гликозурия

Субклиническая почечная глюкозурия, при которой глюкоза выделяется в моче при нормальном содержании в крови, по-видимому, наследуется доминантно. Механизмы почечного дефекта еще неизвестны.

4. Ацидоз, вызываемый дефектом почечных канальцев

Заболевание вызвано неспособностью канальцев поддерживать концентрацию водородных ионов в просвете канальца, достаточную для сохранения буферности. Ацидоз приводит к избыточному выведению с мочой катионов, в особенности кальция и калия. Утрата кальция ведет к рахиту или остеомаляции и к местным поражениям почек, а именно нефролитиазу и нефрокальцинозу. Утрата калия вызывает дряблость мышц и нефропатию. Введение достаточного количества буфера в диете может предупредить развитие этих осложнений. Большинство случаев болезни имеет ненаследственную этиологию, но некоторая часть наследуется по доминантному типу.

5. Несахарный диабет

а) Устойчивый к вазопрессину. Рецессивная, сцепленная с полом, нефрогенная форма проявляется у гетерозиготов субклинически пониженной способностью к концентрации мочи. Дефект локализован в почке, механизм его недостаточно выяснен. У мальчиков болезнь проявляется уже в грудном возрасте полиурией, анорексией, запорами, рвотой, повышенной температурой и обычно жаждой. Удельный вес мочи колеблется в пределах 1,001—1,008, лишь в случаях острой дегидратации поднимаясь до 1,020; болезнь устойчива к питрессину. Лечение заключается в ведении большого количества воды (2—3 л в день); в случае отказа ребенка — введение парентеральное. Необходим быстрый диагноз, так как дача жидкости по обычным нормам приводит к опасным поражениям. Необходимо длительное питание материнским молоком с добавлением жиров и белков. Заболевание, смертельное при неправильном диагнозе или недостаточно строгом лечении, постепенно ослабевает с возрастом, но и в дальнейшем требуется обильное питье.

Вебер и Готье (Weber, Gautier, 1961), рассмотрев по литературным данным течение болезни почти у ста больных, показали, что своевременно начатое лечение солянокислым тиазидом нормализовало развитие младенца, два нелеченых сибса которого проявляют очень тяжелую умственную отсталость.

б) Несахарный диабет, излечивающийся вазопрессином. Более частая у взрослых и редкая у детей гипофизарная форма несахарного мочеизнурения обусловлена недостаточной продукцией антидиуретического гормона задней доли гипофиза (питрессина — вазопрессина), способствующего концентрации мочи. Обнаружены явления атрофии задней доли гипофиза. Выделение гормона усиливается при повышенном осмотическом давлении крови. Болезнь проявляется сильной жаждой, полиурией при низком удельном весе мочи (1,001—1,005) и носит хронический характер. Заболевание может вызываться внешними факторами, а также и доминантным аутосомным геном или (реже) сцепленным с полом не полностью рецессивным геном. Гипофизарная форма, наследственная и ненаследственная, лечится введением питрессина (каждые 1 $1/2$—2 дня).

6. Глицинурия

Дефект доминантно наследовался в трех поколениях в одной семье с нефролитиазом у 3 больных.

7. Цистинурия

Наследственная цистинурия характеризуется повышенным выделением цистина, лизина, аргинина и орнитина в моче. Клинически существенно образование цистиновых камней у некоторых больных цистинурией. «Химическая» цистинурия широко распространена (встречается у 0,4% населения). Клинические проявления гораздо более редки. Предполагается, что в почке у гомозиготов отсутствует рецепторное вещество, связывающее четыре аминокислоты. «Химическая» цистинурия проявляется при доминантной форме болезни у гетерозиготов, но известна и рецессивная форма тяжелой цистинурии.

Патологические проявления цистинурии обусловлены плохой растворимостью цистина, особенно в нейтральном или кислом растворе. Профилактика у гомозиготов заключается в диете с пониженным содержанием метионина, поддержанием щелочной реакции мочи частым питьем щелочных жидкостей и, что особенно важно, обильным питьем, вызывающим быстрое выделение мочи. Очень важно поддерживать большие объемы мочи именно в часы сна, когда в норме моча становится более концентрированной и может выпадать цистин. Указанный режим способствует растворению уже образовавшихся цистиновых камней. Выделение цистина отмечается при синдроме Фанкони и болезни Вильсона, составляя часть более широкого синдрома аминоацидурии. Пятнистая генетта (дикая кошка Кении), а также собаки некоторых пород и норка выделяют цистин с мочой в норме, а не в результате наследственного заболевания и являются хорошими моделями для изучения болезни.

8. Болезнь Гартнепа

Болезнь была впервые описана и получила свое название по фамилии мальчика, родившегося в браке между кузеном и кузиной. Болезнь характеризуется появлением красной, чешуйчатой, пеллаграподобной сыпи после воздействия солнечного света, приступами мозжечковой атаксии и психическими аномалиями, доходящими до бреда. Имеется сильная почечная аминоацидурия. В моче выделяется большое количество индиката и индолилуксусной кислоты. Биохимической причиной этой рецессивно наследуемой болезни, по-видимому, является нарушение переноса аминокислот в клетки, в особенности в клетки почечных канальцев и тощей кишки, что приводит к отклонению триптофана пищи от нормальных путей обмена, ведущих к образованию никотиновой кислоты. Лечение заключается в пероральном введении никотинамида и (или) диете, богатой белками. Болезнь редка — пока описано 13 случаев.

9. Цитруллинурия

Мак Мерри и др. (McMurray et al., 1962) обнаружили у 18-месячного умственно отстающего ребенка резко повышенное выделение цитруллина в моче (1,41 г в день вместо менее 0,01 г в норме) и резко повышенное содержание цитруллина в плазме (20—30 мг% вместо 0,38—0,57 мг % в норме). Несомненно имеет место блокада (наследственная?) обмена цитруллина.

К. Наследственные болезни, связанные с дефектами ферментов и белков плазмы

К этим болезням относятся гипофосфатазия, наследственные гипопротеинемии и другие аномалии белков плазмы, акаталазия.

1. Гипофосфатазия

Болезнь характеризуется скелетными аномалиями, пониженной активностью щелочной фосфатазы печени и появлением фосфоэтаноламина в плазме и моче, реже — повышенным уровнем кальция в крови и поражением почек. Основные клинические проявления обусловлены дефектом остеогенеза, вызванным ослабленным отложением апатита в остеоиде и аномальной оссификацией эпифизарных пластинок. Болезнь обнаруживается в детском возрасте или у взрослых в первую очередь костными изменениями рахитического типа. Методы лечения не разработаны. Наследование аутосомно-рецессивное; гетерозиготов можно выявить по низкому уровню щелочной фосфатазы сыворотки и высокому уровню выделения фосфоэтаноламина в моче.

2. Наследственные гипопротеинемии и другие аномалии белков плазмы

1. Анальбуминемия, отсутствие альбумина в плазме крови, вызванное блокадой его синтеза; чрезвычайно редкая наследственная особенность, по-видимому, наследуется аутосомно-рецессивно. У лиц, лишенных альбумина, развиваются умеренные отеки, но в остальном состояние как будто остается нормальным.

2. Бисальбуминемия. Электрофоретический анализ белков плазмы выявляет, помимо нормального альбумина А, наличие более медленно мигрирующего компонента, альбумина В. Наследование кодоминантное, с полной экспрессивностью и пенетрантностью. Аномалия не вызывает клинических последствий.

3. Агаммаглобулинемия. Характеризуется почти полным отсутствием гамма-глобулинов среди белков плазмы крови. У больных почти отсутствуют плазматические клетки, вырабатывающие гамма-глобулины. Неспособность к выработке антител вызывает чрезвычайную восприимчивость к бактериальным инфекциям, обычно и определяющим клиническую картину. Гибель аберрантов предупреждается лишь антибиотиками и заместительным введением донорских гамма-глобулинов. Наследование рецессивное, сцепленное с полом. Помимо наследственной формы, известны и экзогенные.

4. Гаммаглобулинемия с блокадой развития лимфоидной ткани. Аутосомно-рецессивное заболевание с блокадой образования не только гамма-глобулинов и плазматических клеток, но и всего лимфоидного аппарата, место которого занимают клетки ретикулума. Синдром агаммаглобулинемии выражен очень резко.

5. Бета-липопротеинемия. Врожденное отсутствие β-липопротеинов в плазме крови обусловлено недостаточным всасыванием жиров в кишечнике и проявляется торможением развития, нейрологическими аномалиями, психической отсталостью, а также образованием эритроцитов с многочисленными шипами (акантоцитов). В сыворотке крови очень снижен уровень липидов, в том числе холестерина и фосфолипидов (в 5—6 раз против нормы). Благоприятные результаты, полученные Лами и др. (1961) после перевода больного ребенка на безжировую диету, позволяют надеяться, что дефект

удается ослабить в случае ранней диагностики и немедленного перевода на безжировую диету. Половина больных происходит от родственных браков, что указывает на рецессивность и большую редкость мутантного гена.

Известно также большое число других наследственных аномалий белков плазмы, быстро увеличивающееся по мере усовершенствования методов исследования.

3. Акаталазия

Акаталазия обнаружена в 17 японских семьях, с общим числом 38 больных, большая часть которых происходит от браков между кровными родственниками. Почти у половины больных развилась характерная гангрена полости рта с выпадением зубов и поражением челюстей. В крови обнаруживается почти полное отсутствие активности каталазы. (При прибавлении капли перекиси водорода к крови больного кровь немедленно темнеет без газообразования, тогда как при добавлении капли перекиси водорода к нормальной крови сейчас же образуется газ, а окраска крови не меняется.) Поражение полости рта, развивающееся у больных акаталаземией, по-видимому, обусловлено тканеразрушительным действием перекиси водорода, вырабатываемого бактериями полости рта. Лечение направлено против гангренозного гингивита. Приблизительно у половины аберрантов акаталаземия протекала бессимптомно. Дефект наследуется аутосомно-рецессивно, у гетерозиготов обнаруживается пониженная активность каталазы крови.

Гамильтон и др. (Hamilton et al., 1961) обследовали 13 647 проб крови жителей Нагасаки и Хиросимы. Оказалось, что гипокаталаземия имеется у 0,09% населения, а исследования сельских районов Японии выявили гораздо более высокую частоту дефекта (из-за инбридинга).

4. НЕКОТОРЫЕ ОБЩИЕ ПРОБЛЕМЫ ДЕТЕРМИНАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АНОМАЛИЙ И ИХ ТЕРАПИИ

1. Некоторые нерешенные вопросы

Очень большое число наследственных болезней еще совершенно не изучено с точки зрения интимного биохимического механизма. Биохимический механизм ряда заболеваний настолько мало изучен или столь гипотетичен, что болезнь рискованно классифицировать на основе предполагаемого ферментативного дефекта. К числу таких болезней относится, например, муковисцидоз (фиброзный кистоз поджелудочной железы). Эта болезнь поражает разнообразные секретирующие железы, в том числе и бруннеровские железы дуоденума, бронхиальные железы, сальные железы кожи, слюнные железы и т. д., причем секрет продуцируется в чрезмерном количестве. Клетки желез и самый секрет проявляют признаки, свидетельствующие о резко повышенной секреторной активности, тогда как остальные свойства секретов нормальны. Поскольку повышенная секреторная активность обнаруживается в железах совершенно разных органов, притом вырабатывающих совершенно различные секреты, Робертс (Roberts G. B. S., 1959) пришел к выводу, что нарушена общая регуляция секреции со стороны парасимпатических центров. Это явление может быть вызвано либо избыточным образованием ацетилхолина, либо слишком медленным его разрушением холинэстеразой. Приведенные Робертсом данные о нормализации секреции фиброцистической поджелудочной железы при перерезке блуждающего нерва подтверждают эту гипотезу. Синдром чрезвычайно многообразен и по характеру, и по возрасту проявления. Муковисцидоз может обнаруживаться клинически лишь у подростков и даже у взрослых. Наряду с фиброзом поджелудочной железы, закупоркой тонкой кишки у новорожденных, циррозом печени, поражением легких и сальных желез, повышением клиренса электролитов аномалия может проявляться неаллергической астмой, бронхоэктазией, синуситом, гиперсплением и т. д. Наследование, по-видимому, неполно рецессивное, с полной пенетрантностью и большой изменчивостью. У гомозиготов содержание хлоридов в потовой жидкости резко повышено против гетерозиготов, а у гетерозиготов в среднем повышено против нормы, хотя и имеется значительная трансгрессия. Частота аномалии недостаточно установлена и составляет по некоторым новым данным около 0,03% от всего числа новорожденных, прежние цифры, по-видимому, завышены [Штейнберг, Броун (Steinberg, Brown, 1960)]. Частота кровного родства родителей, по-видимому, не очень значительна. Возможно, что эта рецессивная аномалия развивается под действием мутаций, возникающих в нескольких локусах, каждый из которых мутирует с нормальной частотой ($1 \cdot 10^{-5}$), что совместимо с невысокой частотой кровного родства родителей больных. Возможно, что гетерозиготы по гену муковисцидоза более адаптированы к среде по сравнению с нормой.

Нормализация последствий недостаточной функции поджелудочной железы требует ранней, быстрой диагностики с назначением высококалорийной диеты, богатой белками и сахаром, и бедной жирами. Для грудных младенцев рекомендуются добавление альбуминового молока, гидролизатов казеина, порошок из бананов, мед. Для детей назначают соль 2 г в день и повышение ее количества в жаркое время, большие дозы витаминов в спиртовых или водных растворах. Поражение легких лечат антибиотиками и аэрозолями, разжижающими секреты бронхов. Дети, родившиеся в семьях, где уже имеется ребенок с муковисцидозом, должны находиться под особенно строгим наблюдением. Очевидно, и здесь, как при многих других наследственных заболеваниях с неизученным механизмом, лечение носит скорее симптоматический, а не каузальный характер.

Эби и сотрудники (Aebi et al., 1961), изучая обмен у больных с различными формами миодистрофии, показали, что форма Дюшенна, по-видимому, обусловлена наследственным дефектом активности креатинфосфокиназы сыворотки. (См. также С. Н. Доценко, 1963).

Совершенно не изучены биохимические механизмы, обусловливающие многочисленные аномалии эмбрионального развития, дефекты скелета, органов зрения, слуха, многочисленные наследственные дефекты центральной нервной системы и т. д.

Считается, что около 0,5% рождающихся детей страдает олигофренией различной интенсивности. В значительной части случаев олигофрения наследуется рецессивно, наподобие фенил-пировиноградной олигофрении. Но в большей части случаев олигофрения, в прошлом относимая за счет экзогенных факторов, на самом деле обусловлена гаплоидностью или триплоидностью одной из хромосом человека. Это, безусловно, справедливо для слабоумия, обусловленного синдромом Дауна (частота порядка $1{,}5 \cdot 10^{-3}$), для синдрома Клайнфельтера (частота порядка $1 \cdot 10^{-3}$ среди мальчиков), для большей части больных с синдромом Шерешевского — Тернера и с некоторыми другими формами женского гипогенитализма. Эти аномалии, связанные не со строго определенным поражением какойлибо из ферментных систем, а с общеконституциональной дефективностью, более резко сказываются на центральной нервной системе, чем на других органах.

На протяжении первых десятилетий XX века цепь реакций, ведущих от зафиксированного в хромосоме наследственного задатка до реализованного в организме признака, представлялась лабиринтообразно запутанной и почти недоступной анализу. Раскрытие механизма биохимической реакции, индуцируемой тем или иным мутантным геном, представлялось частным успехом, не решающим общую, загадочную проблему реализации генного действия. В настоящее время можно наблюдать некоторую переоценку достигнутого. Исходя из успешного выяснения механизмов действия большого числа биохимических мутаций у микробов и ряда наследственных дефектов обмена у человека, некоторые генетики игнорируют факт полной неизученности механизма действия тех мутаций, которые изменяют процессы эмбриональной дифференциации, меняют темпы развития отдельных органов, выключают или изменяют развитие целых систем. Наконец, оставалась почти не разрешенной одна из основных загадок генетики, эмбриологии, цитологии, цитохимии, физиологии: почему клетки одного организма, получившие от предков одинаковый код информации, дифференцируются в самых различных направлениях. Вместе с тем генотип не бездействует в клетках сомы: в случае возникновения соматической мутации клетки сомы способны проявить фенотипически изменение своего генотипа. Лишь в последние годы благодаря исследованиям по генетике микробов и человека удалось частично объяснить явление дифференциации избирательной активацией отдельных генов. Разрешение этой проблемы означало бы быстрый прогресс во всех областях медицинской генетики.

2. Проблема трансплантации

Далеко не во всех случаях наследственную недостаточность белка, фермента или гормона удается лечить введением в организм недостающего вещества, так, как это удается сделать в случае гемофилии А периодическим введением препарата антигемофильного глобулина (АГГ), а в случае сахарного диабета введением инсулина. Например, наследственная гипофизарная карликовость не излечивается ни имплантацией гипофиза, ни обычными препаратами передней доли гипофиза; некоторый эффект дает лечение андрогенами или гонадотропным гормоном хориона. Ускорение роста в известной мере уравновешивается опасностью раннего окостенения эпифиза.

Трудность применения заместительной терапии и чрезвычайное разнообразие систем, органов, тканей, клеток, которые могут быть поражены в результате наследственного дефекта, заставляют обратить особое внимание на разработку некоторых общих принципов терапии наследственных болезней.

Изучение механизмов реализации гена у животных преимущественно при помощи метода трансплантации органов, индукции соматических мутаций, наблюдения над соматическими мозаиками или введения недостающего вещества (гормона) в организм показало, что цепная реакция мутантный ген → измененный признак у насекомых осуществляется в большинстве случаев автономно, интрацеллюлярно. Об этом свидетельствуют мозаики, у которых участки ткани, генотипически мутантные, проявляют соответствующий признак совершенно независимо от генотипа смежных тканей и клеток. Такие данные имеются по многочисленным мутациям окраски тела и глаз, формы щетинок и т. д. у дрозофилы. Относительно редкими оказались явления индукционной зависимости, когда признак мутантной ткани нормализовался под влиянием окружающих, генотипически нормальных тканей, играющих роль индукторов. Наоборот, у млекопитающих действие мутаций осуществляется преимущественно через посредство различных гуморальных, обменных и нервных связей, через посредство внутренних сред организма и его обменных циклов и относительно более редки характерные для членистоногих реализации по пространственно короткой системе измененный ген → измененный внутриклеточный признак → измененная клетка.

Одной из важных задач медицинской генетики является установление для каждой наследственной аномалии не только исходного процесса биосинтеза, но и определение той ткани, которая отвечает за отсутствие необходимого белка, белка-фермента или гормона. Например, уже установлено, что в некоторых случаях первичной причиной наследственной недостаточности продукции гормона щитовидной железы является не аномальная деятельность ее клеток, а дефект белка крови, аномально связывающегося с йодом. Наоборот, многие случаи псевдогермафродитизма, дисплазии половых органов обусловлены не внеклеточными дефектами, но аномальностью внутриклеточного генотипа и результирующей ареактивностью тканей к гормону, собственному или инъецированному.

Так как по характеру аномалии далеко не всегда можно установить, какая ткань является индуктором, а какая — реализатором, выяснение механизмов реализации наследственных дефектов человека неизбежно потребует чрезвычайно обширных и разнообразных исследований.

Первичные звенья индукции, несомненно, придется изучать на гомологических мутациях у животных. На этих же гомологических мутациях животных предстоит разработать влияние толерантных и толерируемых трансплантатов различных тканей на организм мутанта-реципиента. Исследования в этом направлении приобретают огромное значение в связи с быстро расширяющимися возможностями применения гомотрансплантации тканей у человека. Явления тканевой несовместимости до последних лет исключали возможность приживления гомотрансплантатов. Но выяснилось, что если реципиенту на эмбриональной стадии или сразу после рождения вводится небольшое количество ткани будущего донора, то у реципиента развивается состояние иммунологической толерантности к будущим подсадкам тканей того же донора. В свою очередь опасная иммунная реакция ткани трансплантата по отношению к реципиенту предотвращается, если у эмбриона или новорожденного организма, предназначенного к использованию в качестве донора, путем подсадки тканей будущего реципиента выработана толерантность к тканям реципиента.

Возможность снятия иммунных реакций реципиента по отношению к тканям донора и реакции донорских тканей по отношению к реципиенту чрезвычайно важна для терапии наследственных болезней. При наличии одного наследственно больного ребенка в семье обычно можно достаточно точно указать вероятность появления второго наследственно отягощенного ребенка. Однако указание на то, что у ребенка с высокой вероятностью будет заболевание, не всегда предупреждает (а во многих случаях не должно предупреждать) рождение новых детей. Поскольку взаимообмен тканями (например, прививка кусочков кожи или инъекции смеси нескольких проб крови) в пределах группы младенцев может создать взаимную толерантность, такая толерантность позволит производить в дальнейшем подсадку здоровой ткани ребенку, у которого соответствующая ткань оказалась наследственно пораженной.

О том, что при отсутствии иммунных реакций донорская ткань и даже трансплантированный орган человека может нормально функционировать у реципиента, свидетельствует нормальное функционирование почки, пересаженной от донора его однояйцевому близнецу-реципиенту. Об этом же нормальном функционировании чужой ткани говорят наблюдения над людьми-химерами, у которых на эмбриональной стадии произошел естественный занос гемоцитобластов от иногруппного двуяйцевого близнеца. У таких химер в силу приобретенной на эмбриостадии толерантности к ткани двуяйцевого близнеца никогда не образуются антитела к чужому антигену эритроцитов, и обе генотипически различные кроветворные ткани, своя и чужая, нормально функционируют в одном организме.

Нет оснований думать, что кроветворная система или почки человека в отношении приобретаемой толерантности или функционирования в чужом организме отличны от других тканей, и, следовательно, возможность заблаговременного снятия иммунных реакций к кругу предполагаемых доноров совершенно реальна. Нормальные ткани обычно продуцируют ферменты с большим избытком. Поэтому уже небольшая часть тканей донора, вероятно, сможет оказать серьезное действие, что также подлежит экспериментальному исследованию на гомологических мутациях лабораторных животных (С. Н. Давиденков, В. П. Эфроимсон, 1961).

Такие трансплантации смогут принести исцеление во многих случаях тяжелых наследственных поражений эндокринной системы, костного мозга, нервной системы, обмена, так как многие болезни эндокринной системы, нервной системы, мышечной и других систем обусловлены не первичным дефектом ткани, а отсутствием или изменением различных веществ внутренней среды организма, что, как указывалось выше, подлежит при каждой болезни экспериментальному выяснению.

Представление об индуцирующей роли гена, осуществляемой в ходе его редупликации, и сопутствующего белкового синтеза, указывает и на тот орган, который занимает важное место в онтогенетической индукции наследственной аномалии, в каком бы органе или ткани эта индукция ни осуществлялась. Простой подсчет показывает, что одним из таких центральных индуцирующих органов является костный мозг.

Объем синтеза ДНК кровотворной ткани, в первую очередь костного мозга, и иерархическое место этого синтеза в общем балансе воспроизведения генотипической ДНК организма устанавливаются следующим подсчетом. При среднем содержании эритроцитов в крови $5 \cdot 10^6$/мм^3, общем объеме циркулирующей крови 5 л общее количество эритроцитов составляет величину порядка $2{,}5 \cdot 10^{13}$. При средней продолжительности жизни эритроцита 120 дней кровотворная ткань, в первую очередь костный мозг, должна возмещать эту убыль, ежесуточно продуцируя $2 \cdot 10^{11}$ эритроцитов, для чего требуется $2 \cdot 10^{11}$ митозов ежесуточно. В силу гораздо более быстрой обновляемости клеток важную роль играет и лимфоидная ткань. Для сравнения укажем, что вся многоядерная нервная ткань состоит всего из $1{,}4 \cdot 10^{10}$ клеток, крайне малой митотической активности. Таким образом, за весь жизненный цикл организма в ходе формирования нервной ткани происходит не на много больше репликаций ДНК, чем за недели деятельности костного мозга. В очень митотически активной ткани семенника за сутки происходит не более $1 \cdot 10^9$ митозов. Что касается митотически активного эпителия кожи и желудочно-кишечного тракта, то синтезируемая в этих клетках ДНК может оказать свое действие только в пределах клетки, в то время как костный мозг выделяет продукцию своих митозов в кровь, являющуюся внутренней средой всех клеток организма. Этот подсчет числа митозов показывает, что костный мозг наряду с общеизвестной функцией продукции гемоглобина и эритроцитов, переносчиков кислорода, выполняет и другую важнейшую функцию — синтез громадных количеств ДНК для внутренней среды организма. То, что эта гемопоэтическая ДНК, вероятно, в форме «предшественников» потребляется при внутриклеточном синтезе хромосом в ходе митоза, ясно из анализа роли ДНК клеток-кормилиц в развитии оплодотворенного яйца.

Непрерывно, следовательно, на протяжении всей жизни, продуцируя генно-специфическую ДНК, костный мозг, вероятно, в гораздо большей мере отвечает за развитие наследственных заболеваний, чем другие ткани, митотическая активность которых угасает уже в детском возрасте, причем продукты их белкового синтеза не поступают во внутреннюю среду организма.

Поскольку генотипически детерминированное содержимое столь энергично делящихся кроветворных клеток поступает в кровоток, генотипически обусловленное выпадение какого-либо звена биосинтеза в кроветворных клетках или образование токсического продукта в результате аномального строения ДНК кроветворных клеток может влиять на гораздо более разнообразные клетки и ткани, чем продукты аномального синтеза ДНК в большинстве других тканей и клеток организма.

Бурное деление клеток костного мозга, имплантированного облученным животным, является пока наиболее сильным средством терапии общего лучевого синдрома, представляющего собой результат множества поражений ядерного, т. е. наследственного, аппарата всех клеток организма: синтезируемая при кроветворении ДНК, распадаясь на нуклеотиды, очевидно, дает возможность непострадавшим клеткам сомы путем быстрого размножения вытеснить пораженные клетки. Терапевтическое действие размножения донорского костного мозга при лучевой болезни косвенно подтверждает представление о важной роли костного мозга в онтогенетической индукции наследственных аномалий. Вместе с тем разработанная в этих обширных исследованиях методика и полученные сведения об иммунных реакциях реципиента значительно облегчают разработку средств борьбы с наследственными аномалиями.

Из изложенного выше вытекает гипотетическая возможность лечения значительной части наследственных аномалий переливанием донорской крови, несущей продукты метаболической активности ДНК нормального костного мозга. В связи с этим нельзя не сослаться на наблюдение крупнейшего советского невропатолога и генетика С. Н. Давиденкова, опубликованное в его предсмертном труде (С. Н. Давиденков, 1961, стр. 353) по поводу лечения наследственных болезней нервной системы: «Мы видели также, что при некоторых болезнях, биохимическое происхождение которых начинает выясняться, делаются первые попытки рационального лекарственного лечения. Едва ли не наилучшие результаты среди всех этих средств лечения нам удавалось получать от переливания крови. Обычно нам приходится в течение пребывания больного в клинике сделать несколько (4—5—6) трансфузий одногруппной крови по 150—200 мл, причем очень нередко те или другие симптомы болезни отчетливо улучшаются после трансфузии». а потом?

?

Нужно также иметь в виду необходимость разработки методов имплантации клеток костного мозга здоровых доноров лицам с тяжелыми наследственными болезнями. Независимо от того, окажется ли правильным высказанное нами предположение, что восстановление костномозговой активности у облученных животных возобновляет поставку прогенных веществ для соматических клеток, факт целебного действия костного мозга при лучевом поражении всех органов организма при летальном общем облучении показывает оздоровляющее влияние тканей одного организма на ткани другого. Очевидно также, что имплантация костного мозга здорового донора позволила бы существенно улучшить прогноз при тяжелейших наследственных болезнях крови, серповидноклеточной и средиземноморской анемии, микродрепаноцитозе и др.

Разработка методов преодоления явлений несовместимости выдвигает в качестве одной из перспективных задач медицинской генетики установление индуцирующего органа или индуцирующей ткани, ответственной за данный патологический процесс. Теоретическая возможность прививки больному толерантному организму совместимой с ним и толерантной к нему ткани донора может быть реализована лишь после предварительной огромной экспериментальной работы.

Однако наследственные дефекты проявляются и нарушают нормальные функции организма не кратковременно, как это свойственно большей части болезней инфекционной этиологии, а длительно. Это оправдывает любые затраты труда на разработку методов лечения наследственных болезней человека.

3. Проблема моделирования

Экспериментальная разработка обширных, разнообразных, но многообещающих проблем терапии наследственных болезней должна в значительной мере проводиться на параллельных мутациях животных. К настоящему времени у многих животных известны мутации, вполне гомологичные наследственным патологиям человека. К ним относятся, например, мутация анофтальмии мышей, аниридия у кошек, пигментный ретинит у ирландского сеттера, хороидеремия у кролика, порфирия у свиней и крупного рогатого скота, сцепленная с полом гемофилия у собак, наследственный сфероцитоз у оленьей мыши, двенадцать различных мутаций, вызывающих синдром хореи у домашней мыши, мутация мышечной дистрофии у мыши, наследственная мраморная болезнь кролика и т. д. (табл. 36, где крестом обозначается наличие наследственного заболевания у человека и животного).

До настоящего времени поиски мутантов среди лабораторных животных производились почти исключительно путем их осмотра. Но как только были применены более тонкие методы, так в инбридных линиях мышей были обнаружены многочисленные мутации глухоты. Несомненно, что в инбридном потомстве облученных животных при применении упрощенных методов обнаружения биохимических мутантов (например,

Таблица 36

Наследственные болезни человека и животных (по Нахтсгейму, 1958)

	Человек	Кролик	Морская свинка	Крыса	Мышь домовая	Мышь оленья	Кошка	Собака	Свинья	Крупный рогатый скот	Лошадь
Альбинизм	+	+	+	+	+	+	+	+			
Элефантиаз	+								+		
Hydroa aestivale	+										+
Отсутствие волос	+	+		+	+	+	+	+	+	+	
Отсутствие потоотделения	+										+
Ихтиоз	+										
Кератоз	+	+									
Атаксия	+	+			+					+	+
Миодистрофия	+				+						
Эпилепсия	+	+		+	+						
Гидроцефалия	+	+		+	+						
Отсутствие зубов	+	+			+						
Сирингомиелия	+	+									
Анофтальм Микрофтальм	+	+	+	+	+			+	+		
Катаракта	+	+		+	+			+		+	+
Колобома	+	+		+	+		+				
Глухота	+		+		+			+			
Гидрофтальм	+	+									
Пигментный ретинит	+			+	+			+			
Брахидактилия	+	+			+						
Болезнь Кальве—Пертеса	+							+			
Хондродистрофия	+	+						+		+	
Заячья губа, волчья пасть	+				+			+	+		
Олигодактилия	+				+						
Остеопетроз	+	+					+	+	+	+	+
Полидактилия	+		+		+				+		
Синдактилия	+				+		+				
«Рачья клешня»	+										
Аплазия большеберцовой кости	+				+						
Гемолитическая желтуха	+			+							
Гемофилия	+						+				
Водянка плода	+	+			+						
Сфероцитоз	+					+					

Продолжение таблицы 36.

	Человек	Кролик	Морская свинка	Крыса	Мышь домовая	Мышь оленья	Кошка	Собака	Свинья	Крупный рогатый скот	Лошадь
Пельгеровская аномалия лейкоцитов	+	+									
Почечная аномалия	+			+	+						
Отсутствие вторых резцов	+	+									
Ожирение	+				+						
Диабет	+				+						
Карликовость	+	+	+	+	+				+	+	+
Порфирия	+								+	+	

с помощью реактивных бумажек) удается обнаружить большое число мутантов, удобных для моделирования.

Многие мутации, как, например, гомологическая мутация пельгеровской аномалии лейкоцитов у человека и кролика, совершенно сходны по десяткам тонких морфофизиологических признаков. Подобное сходство позволяет предполагать, что во многих случаях окажутся сходными и морфогенетические механизмы, а также и самые гены, мутационное изменение которых вызывает появление аномалии. В пользу гомологичности большинства генов близких видов говорит как наблюдаемое у межвидовых гибридов взаимопритяжение многих участков хромосом, так и взаимопритяжение, вызываемое тождественностью конъюгирующих структур на генном уровне. Об этом свидетельствует также тождественность антигенных свойств по большинству антигенов у близких видов. Следовательно, действием мутагенных факторов можно получить у лабораторных животных огромное число мутаций, гомологичных мутациям человека, на которых и можно разработать многие вопросы терапии наследственных болезней.

Поскольку у человека известно более 500 четко наследуемых болезней, очевидно, что для изучения на животных хотя бы наиболее важных болезней человека необходимо получение у разных видов лабораторных животных многих тысяч мутаций. Размножение и выведение многих сотен мутантных линий в масштабах, нужных для эксперимента, требует очень больших усилий и организационных мероприятий. Для выяснения механизмов индукции аномалий и установления тканей или органов-индукторов потребуются во многих случаях опыты трансплантации и кровнородственное ведение огромного числа линий многих лабораторных животных, потребуется, например, изучение действия различных фармакопрепаратов и биохимических соединений на гомолог каждого заболевания у лабораторных животных.

ЛИТЕРАТУРА

Ардашников С. Н. Биохимическая генетика человека. Новые книги за рубежом, 1961, сер. 8, № 7, 37—52.

Давиденков С. Н. Клинические лекции по нервным болезням. Ленмедгиз, 1961, 1—359.

Доценко С. Н. Миопатин. Медгиз, 1963, 1—94.

Кудряшов Б. А. Проблемы свертывания крови и тромбообразования. М., 1960, 1—244.

Ниль Дж., Шэлл У. Наследственность человека. ИЛ. М., 1958, 1—389.

Сахаров В. В. Генетика эндемического зоба. За социалистическое здравоохранение Узбекистана, 1933, № 3, 43—55.

Строева О. Г. Наследственные и экзогенные колобомы сетчатки и нормальный морфогенез глаза. I. Наследственные колобомы. II. Экзогенные колобомы. Журнал общей биологии, 1961, 22, № 4, 255—264; № 6, 436—443.

Хондкариан О. А. Боковой амиотрофический склероз. Медгиз, М,. 1957, 1—208.

A diabetes survey. Brit. med. J., 1962, 2/VI, N 5291, 1497—1503

Aeby U. et al. Progressive Muskeldystrophie. III. Serumenzyme bei der Muskeldystropie im Kindesalter. Helv. Paediatr. Acta, 1961, 16, N 5/6, 543—564.

Bartler F. C. Hypophosphatasia. MBID[1]. 1960, 1367—1378.

Beadle G. W., Tatum E. L. Genetic control of biochemical reactions in Neurospora. Proc. nat. Acad. sci. (USA), 1941, 27, N 11, 499—500.

Bearn A. G. Wilson's disease. MBID, 1960, 809—838.

Beutler E. Drug-induced hemolytic anemia (primaquine sensitivity). MBID, 1960, 1031—1067.

Biggs R., Gaston L. W. Blood-clotting factors. MBID, 1960, 1145—1174.

Brimblecomble F. et al. Dietary treatment of an infant with phenylketonuria. Lancet, 1959, 1, N 7073, 609—611.

Childs B. Genetics and metabolism. Pediatrics, 1961, 25, N 4, 565—571.

---

[1] MBID—The metabolic basis of inherited disease, 1960.

Conn J. W., Streeten D. H. P. Periodic paralysis. MBID, 1960, 867—918.

Conn J. W., Streeten D. H. P. Adynamia episodica hereditaria. MBID, 1960, 919—935.

Dancis J., Levitz M. Maple syrup urine disease. MBID 1960, 473—485.

Diabetes fact book. Washington, 1961, 1—34.

Field R. A. Glycogen deposition diseases. MBID, 1960, 156—207.

Fitzpatrick T. Albinism. MBID, 1960, 428—448.

Fredrickson D. S. Essential femilial hyperlipidemia. MBID, 1960, 489—552.

Fredrickson D. S. MBID 1960 553—579.

Fredrickson D. S. Niemann-Pick disease. MBID, 1960, 580—602.

Fredrickson D. S., Hofmann A. F. Gaucher's disease. MBID, 1960, 603—633.

Garrod A. E. Inborn errors of metabolism (Croonian Lectures). Lancet, 1908, 2, 1, 73, 142, 214.

Gerald P. S. The hereditary methemoglobinemias. MBID, 1960, 1068—1085.

Gordon R. S. Hereditary hypoproteinemias and other plasma protein abnormalities. MBID, 1960, 1379—1397.

Hamilton H. B. et al. The frequency in Japan of carriers of the «recessive» gene causing a catalasemia. J. clin. Invest., 1961, 40, N 12, 2199—2208.

Hanhart E. Zur Vererbung des Diabetes Mellitus. Schweiz. med. Wschr., 1951, 81, N 46, 1127—1130.

Harkness J. Prevalence of glycosuria and diabetes mellitus. Brit. med. J., 1962, 2/VI, N 5293, 1503—1507.

Hiatt H. W. Pentosuria. MBID, 1960, 121—143.

Hyguley C. M., Bain J. A. Oroticaciduria. MBID, 1960 778—791.

Isselbacher K. J. Galactosemia. MBID, 1960, 208—225.

Jandl J. H. Hereditary spherocytosis. MBID, 1960, 1015—1030.

Jepson J. B., Spiro M. J. Hartnup disease. MBID, 1960, 1338—1364.

Jervis G. A. Phenylpyruvic oligophrenia. Res. Publ. Nerv. & Men. Dis., 1954, 33, N 259—

Kekwick R. A., Wolf P. A concentrate of human antihaemophilic factor; its use in six cases of haemophilia. Lancet, 1957, 1, N 13, 647—650.

Knox W. E. Phenylketonuria. MBID, 1960, 321—382.

Knox W. E. Cystinuria. MBID, 1960, 1302—1337.

Krane S. M. Renal glycosuria, MBID, 1960, 1246—1255.

Krane S. M. Fructosuria, MBID, 1960, 144—155.

LaDu B. N. Alcoptonuria, MBID, 1960, 394—427.

LaDu B. N. Tyrosinosis. MBID, 1960, 383—393.

Lamy M., Frezal J., Polonovski J., Rey J. L'absence congénitale de β-lipoproteines. C. r. soc. Biol., 1961, 154; N 11, 1974—1978.

Leaf A. The syndrome of osteomalacia, renal glycosuria, aminoaciduria and hyperphosphaturia (The Fanconi syndrome). MBID, 1960, 1222—1245.

Lehmann H., Ager J. A. M. The hemoglobinopathies and thalassemia MBID, 1960, 1086—1144.

McMurray W. C. et al. Citrullinuria. A new aminoaciduria associated with mental retardation. Lancet, 1962, 20/I, N 7221, 138.

Nachtsheim H. Vergleichende und experimentelle Erbpathologie in ihren Beziehungen zur Humangenetik. Acta gen. stat. med., 1956, 6, N. 2, 223—239.

Nachtsheim H. Problems of comparative genetics in mammals Proc. 10 th Intern. Congress of Genetics, 1958, 1, 187.

Norton P. M. A new finding in maple syrup-urine disease. Lancet, 1962, 6/I, N. 7219, 26—27.

Orloff R. E. Bury M. B. Vasopressin-resistant diabetes insipidus. MBID, 1960, 1274—1294.

Peterson R. E. Hemochromatosis. MBID, 1960, 839—866.

Quick A. J., Hussey C. Hereditary hypoprothrombinaemias. Lancet, 1962, 27/I, N 7222, 173—177.

Ratnof O. D,, Steinberg A. G. Further studies on the inheritance of Hageman trait. J. Lab. clin. Med., 1962, 59, N. 6, 980—95.

Renold A.E., Cahill G. F. Diabetes mellitus. MBID, 1960, 65—120.

Schmid R. Hyperbilirubinemia. MBID, 1960, 226—271.

Schmid R. The porphyrias. MBID, 1960, 939—1012.

Seegmiller J. E. et al. The renal excretion of uric acid in gout. J. clin. Invest., 1962, 41, N 5, 1094—1098.

Smith L. H. Renal tubular acidosis. MBID, 1960, 1256—1273.

Stanbury J. B. Familial goiter. MBID, 1960, 271—320.

Sutton H. E. Beta-aminoisobutyricaciduria. MBID, 1960, 792—806.

Tomkins G. M., McGuire J. S. The androgenital syndrome. MBID, 1960, 637—676.

Verschuer O. Genetik des Menschen. München—Berlin, 1959, 1—427.

Weber J. W. Gautier E. Pitressinresistenter Diabetes insipidus. Therapie mit Salidiuretica. Helv. Paediart. Acta, 1961, 16, N 5/6, 565—585.

Williams T. F., Winters R. W., Burnett C. U. Familial hypophosphatemia and vitamin D-resistant rickets. MBID, 1960, 1177—1221.

Woolf L. I. Recent work on phenylketonuria and maple syrup urine disease (leucinosis). Proc. Roy. Soc. Med., 1962, 55, № 10, 824—826.

Wyngaarden J. B., Elder T. D. Primary hyperoxaluria and oxalosis. MBID, 1960, 449—472.

Wyngaarden J. B. Gout, MBID, 1960, 679—760.

Wyngaarden J. B. Xanthinuria, MBID, 1960, 761—775.

Wyngaarden J. B. Glycinuria. MBID, 1960, 1295—1301.

Wangaarden J. B., Howell R. B. Acatalasia, MBID, 1960, 1398—1414.

ГЛАВА X

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ И ВАЖНЕЙШИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

1. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ КОНСУЛЬТАЦИИ

Вопреки распространенному мнению, большинство дефектов, проявляющихся уже при рождении, имеет ненаследственную этиологию; например, многие случаи врожденной глухоты обусловлены вирусной инфекцией (гриппом или краснухой), перенесенной матерью в первые месяцы беременности. Представление о неизлечимости наследственных болезней столь же ложно. Большое число скелетных аномалий, волчья пасть, заячья губа, дефекты челюстей и зубов излечиваются оперативным путем. Оперативное лечение волчьей пасти, в прошлом почти летального, дает, по советским и английским данным, смертность лишь в пределах 2—5,5%. Невысокая смертность отмечается и при оперативном лечении стеноза привратника. Косолапость у младенцев лечится гипсовыми повязками, при более позднем начале лечения — шинно-гипсовыми повязками или оперативно. При наследственной склонности к вывиху тазобедренного сустава показано особо тщательное наблюдение за походкой ребенка, рентгеноскопия сустава, возможно более ранняя профилактика и лечение. Наследственно обусловленный эритробластоз новорожденных излечивается переливаниями крови, дефекты эндокринной системы — заместительной терапией и т. д.

Разумеется, генетика не располагает методами направленного нормализирования аномального гена в половых клетках наследственно отягощенного больного или гетерозиготного носителя, но медико-генетическая консультация, направленная на ограничение рождаемости у лиц с очень тяжелыми и трудно излечимыми доминантными или сцепленно с полом наследующимися аномалиями, а главное, между гетерозиготными носителями одинаковых наследственных дефектов и на ограничение браков между родственниками в отягощенной семье, приобретает все бо́льшую точность и значимость.

Полностью отвергая расистские или социал-дарвинистические извращения и активно борясь с ними, врач, знакомый с медицинской генетикой, должен трезво относиться к действительности и сознавать, что в некоторых, правда, относительно редких, случаях следует считать желательным воздержание от деторождения прежде всего из соображений гуманности. Например, при туберозном склерозе, гентингтоновой хорее, ретинобластоме вероятность, что ребенок больного унаследует отрицательный фактор и проявит его, составляет 50%. Если в семье появился ребенок с тяжелым рецессивным заболеванием, то вероятность заболевания следующего ребенка составляет 25%.

Врач не должен скрывать от родителей риск, на который они идут; нужно тактично предупредить родителей о вероятности рождения тяжелобольного ребенка, и дело родителей решать вопрос о том, идти ли на этот риск. Однако медико-генетическая консультация требует точных знаний со стороны врача, как справедливо указывает В. Ленц (1961): «Медико-генетическую консультацию часто не в состоянии дать экспромтом даже специалист по генетике человека. Он может сделать это лишь после тщательного изучения семейной болезни и ознакомления с оригинальной литературой. Сведения по генетике патологий, вошедшие в учебники и руководства, лишь редко достаточно надежны для дачи ответственной медико-генетической консультации».

Рассматривая вопрос о медико-генетической консультации более подробно, нужно прежде всего указать на то, что медико-генетическая консультация совершенно невозможна без точного диагноза заболевания больного и без изучения его семьи. Многие наследственные болезни имитируются их фенокопиями. Следовательно, нужно точно установить наследственный характер заболевания. Нередко оказывается, что болезнь может наследоваться аутосомно, рецессивно, доминантно и сцепленно с полом. Медико-генетическая консультация требует точного выяснения, какой тип заболевания имеется в данной семье, в противном случае все прогнозы окажутся неверными. Установление наследственного характера заболевания может серьезно травмировать родителей и родственников, но консультация во многих случаях, наоборот, может успокоить родителей. Так, например, в большинстве случаев синдрома Дауна вероятность заболевания следующего ребенка очень мала, если только мать не старше 40—45 лет и у ребенка имеется настоящая трисомия по хромосоме № 21, а не транслокация хромосомы № 21; кроме того, и в пожилом возрасте вероятность рождения второго ребенка с этим синдромом не превышает 3%. С другой стороны, брак между здоровыми носителями средиземноморской болезни или серповидноклеточности обрекает 25% детей на тяжелейшее, смертельное заболевание.

Значение медико-генетической консультации чрезвычайно возрастает в ходе разработки методов раскрытия гетерозиготного носительства, а главное, раскрытия природы чрезвычайно широкого распространения и частоты двух новых типов наследственных болезней — молекулярных и хромосомных. Огромное значение генетической консультации в связи с молекулярными болезнями обусловлено не только тем, что эти болезни (гемоглобинопатии, в первую очередь серповидноклеточность и средиземноморская анемия) уносят в каждом поколении более миллиона жизней, но и тем, что гетерозиготное носительство этих болезней обнаруживается относительно простыми генетическими и биохимическими методами. Следовательно, медико-генетическая консультация может заранее предсказать, будет ли 1/4 детей данной брачной пары болеть летальной гемоглобинопатической болезнью или нет.

С распространением среди медиков и более широких кругов медико-генетических знаний гетерозиготный носитель гемоглобинопатий может сознательно решать, отказаться ли ему от брака и деторождения с другим гемоглобинопатом-гетерозиготом и предпочесть такого партнера, при котором детям не угрожает серповидноклеточная анемия (SS), средиземноморская (TT) анемия или микродрепаноцитоз (S/T) — болезнь двойных гетерозиготов. Медико-генетическая консультация может играть здесь большую роль, пожалуй, не менее важную, чем в свое время играла санитарно-просветительная работа в области венерологии.

Большое значение для медико-генетической консультации имеет установление хромосомной этиологии синдромов Дауна, Клайнфельтера, Шерешевского — Тернера, трисомии-X и ряда других болезней, в частности большей части случаев первичной аменореи. Частота синдрома Дауна у детей, рождаемых матерью в возрасте старше 35 лет, превышает 0,33%, а в возрасте старше 40 лет — более 1,2%. Гораздо слабее выражен фактор возраста матери при синдромах Клайнфельтера, Шерешевского — Тернера, а возможно при трисомии-X. Очень вероятно возрастное повышение частоты нерасхождения других 22 пар хромосом, в большинстве случаев заканчивающегося летально для эмбриона, или в случае нерасхождения хромосом на первых делениях эмбриогенеза — врожденными уродствами. Не располагая пока средствами активной профилактики, медицинская генетика устанавливает и существенно уточняет эмпирический риск. Медико-генетическая консультация может предупредить о повышенном риске при позднем деторождении, а учет этого повышенного риска супругами, вероятно, несколько «омолодит» возраст матери при деторождении.

Существенную роль играет также предостережение против браков и особенно против деторождений в браках между больными со сходными формами наследственной глухонемоты: во многих случаях все дети этих браков обречены на наследственную глухонемоту, тогда как браки между больными с разными формами глухонемоты дают большей частью нормальное потомство. При относительной редкости глухонемоты медико-генетическая консультация приобретает здесь особое значение, так как глухонемые очень часто вступают в брак с глухонемыми же.

В случае слабоумия обоих партнеров едва ли может иметь реальное значение предостережение об очень большой опасности, грозящей их потомству, но вместо предусматриваемой законодательством некоторых штатов США стерилизации следует разрабатывать иные меры защиты еще неродившихся детей.

Самым общим принципом медико-генетической консультации при болезнях не хромосомной и не гемоглобиновой этиологии является указание на особую опасность для потомства браков между кровными родственниками вообще и в особенности в семьях или родах, в которых уже появился хотя бы один наследственно дефективный ребенок. Чем менее распространен данный рецессивный наследственный дефект среди населения, тем больше шансов, что брак члена пораженной семьи с неродственником даст здоровое потомство, и тем относительно повышен риск, если член семьи с наследственной болезнью вступает в брак со своим родственником.

Как уже указывалось выше, в случае альбинизма, фенилпировиноградной олигофрении, амавротической идиотии 20—30% больных рождается в браках между родственниками, тогда как при распространенных наследственных болезнях частота кровного родства между родителями не на много превышает частоту родственных браков в данной группе населения. Поэтому браки между близкими родственниками нежелательны вообще, и если в обычных условиях боязнь за судьбу потомства может не играть большой роли, то в случае достоверного наличия в семье какого-либо тяжелого наследственного дефекта нужно очень серьезно считаться с опасностью родственного брака для потомства.

Прогноз и точность медико-генетической консультации можно существенно подкрепить прямой проверкой индивидуального гетерозиготного носительства гена семейного заболевания. Тесты такого рода усиленно разрабатываются и начинают входить в практику медико-генетических консультаций (см. ниже).

Если медико-генетические предостережения не будут приняты во внимание перед браком или во время беременности, то они могут сыграть положительную роль благодаря ускоренному, раннему диагнозу и раннему специфическому лечению таких болезней, как галактоземия, фруктозурия, фенилпировиноградная олигофрения и многие другие. Ранний диагноз имеет очень важное значение, и, например, в Англии широко применяется специальная реактивная бумажка, закладываемая в пеленки и меняющая цвет при соприкосновении с мочой фенилкетонурика.

Генетика вооружает медицину наряду с медико-генетической консультацией и гораздо более активными средствами профилактики и лечения наследственных болезней. Аномальный, мутантный ген и механизм реализации его действия являются столь же конкретным этиологическим фактором, как и любой микробный или алиментарный. Подобно тому как профилактика и лечение болезни экзогенной этиологии требуют знания ее патогенеза, так и знание патогенеза наследственной болезни открывает пути для специфической профилактики и лечения. Изучение конкретных механизмов фенотипической реализации аномального гена во многих случаях уже дает и даст в ближайшие годы огромный арсенал средств нормализации функций организма с патологической наследственностью. Приведем некоторые примеры.

Ребенок с галактоземией, с нарушенным обменом галактозы, при нормальном молочном питании заболевает циррозом печени, катарактой и слабоумием, но остается здоровым на безмолочной диете; ребенок с фруктозурией на обычной диете заболевает при тяжелых явлениях гипогликемических приступов, с тошнотой, кровавой рвотой, дрожью, по́том и сонливостью, но остается здоровым на диете, лишенной фруктозы. Младенцы с алактазией, отсутствием в кишечнике фермента, расщепляющего молочный сахар, плохо развиваются на грудном молоке вследствие неусвоения этого нормального источника углеводов, но остаются здоровыми при даче других сахаров.

В случае наследственной блокады обмена фенилаланина (фенилпировиноградной олигофрении) развитие тяжелой болезни предупреждается в Англии переводом младенца на диету с низким содержанием фенилаланина. Детей, больных галактоземией, вызванной наследственной инактивностью галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы, лечат диетой, лишенной лактозы; развитие токсической фруктозурии (вызванной рецессивно наследующейся инактивностью фруктокиназы) предупреждается исключением из диеты фруктозы. Гликогеноз (болезнь Гирке) лечат частой, круглосуточной дачей небольших количеств углеводов, достаточных для поддержания уровня глюкозы в крови, но недостаточных для отложения гликогена в тканях. По-видимому, показано также лечение L-тироксином и глюкагоном, воздействующее на углеводный обмен; с четырехлетнего возраста болезнь ослабевает. Таким образом, длительное выдерживание режима в младенческом и детском возрасте нормализует дальнейшее развитие ребенка, в недавнем прошлом обреченного.

Шейнберг и Штернлиб (Scheinberg, Sternlieb, 1960) указывают, что ранний диагноз недостаточности церулоплазмина в крови ребенка и своевременное назначение лечения, по-видимому, позволяют избежать развития гепатолентикулярной дегенерации.

Не следует думать, что медико-генетическая консультация ограничивается лишь заботой о судьбе будущих поколений. Она призвана играть очень большую роль в профилактике развития заболеваний у молодых, взрослых, пожилых и старых людей.

Эссенциальная гиперлипемия, выражающаяся в острых желудочных болях, увеличении селезенки и печени, а также в грудной жабе, не дает клинических проявлений при диете с низким содержанием жира. Наследственный дефект инактивности псевдохолинэстеразы обнаружился лишь в силу токсичности медикамента сукцинилхолинхлорида для этих редких больных (0,02% населения). Гиперхолестеринемийный ксантоматоз успешно предупреждается и излечивается (падение холестерина, уменьшение ксантом и т. д.) диетой, в которой обычные жиры заменены кукурузным маслом [Джепсон (Jepson, 1961)].

При тяжелой гемолитической анемии, вызванной гомозиготностью по гену элиптоцитоза, существенное улучшение дает удаление селезенки, в которой идет быстрое разрушение ненормальных эритроцитов.

Клингман (Klingman, 1958), анализируя биохимические механизмы амиотрофий и миопатий, в которых затронут обмен нуклеотидов, отмечает, что при мышечных дистрофиях введение аденозин-5-монофосфата, солянокислого тиамина и глюконата магнезии дает значительное улучшение.

При маниакально-депрессивных психозах хорошие результаты получают, применяя тофранил и его производные. Своевременное лечение и лекарственная профилактика серьезно облегчают течение многих других психопатий. Излечение психозов и ослабление непроизвольных движений при гентингтоновой хорее наблюдал Лайон (Lyon, 1962) при даче тиопропазата, хотя деменция оказалась более упорной по отношению к этому методу лечения.

В случае наследственной блокады синтеза гормона (инсулина, кортизона) возможна прямая гормональная заместительная терапия. Если инсулинотерапия создавалась в прошлом совершенно независимо от генетики диабета, то в дальнейшем четкая дифференциация различных наследственных форм диабета очень способствовала расширению арсенала средств лечения и дифференциации их применения. Это относится, в частности, и к лечению диабета инсулином и сульфопрепаратами.

Фаянс и Конн (Fajans, Conn, 1959), применяя стандартный тест толерантности к глюкозе (кортизон+глюкоза), получили положительный результат у 3% лиц контрольной группы (с отсутствием диабета в семье), у 25% недиабетиков — родственников больных диабетом, у 88% лиц с вероятным диабетом, у 86% излеченных диабетиков с нормальным весом тела. Положительная реакция у недиабетиков означает высокую вероятность последующего развития диабета, что подтвердилось прослеживанием 91 недиабетика — родственников больных на протяжении 1—6 лет после проведения теста. Как указывают эти авторы, потенциальным диабетикам следует соблюдать диету с малым количеством жиров, принимать особые меры предосторожности против хронических инфекций (например, удалять гнилые зубы), регулярно проходить медицинские осмотры и т. д.

Очень большое значение имеет дифференциация различных форм наследственной блокады синтеза гормонов коры надпочечника и различных блокад синтеза гормона щитовидной железы. Лечение должно назначаться в строгом соответствии со спецификой наследственного дефекта (не менее четырех разных дефектов в случае наследственного дефекта коры надпочечника, не менее шести разных дефектов щитовидной железы). При гемофилии А (дефекте синтеза антигемофильного глобулина, фактора VIII) или гемофилии В (дефекте фактора IX) кровотечение останавливается или предупреждается введением специфических и разных в обоих случаях фракций белка плазмы крови.

В семьях с соответствующими предрасположениями вполне реально заблаговременное выявление людей со склонностью к атеросклерозу, установление уровня холестерина в крови и назначение профилактической диеты. В семьях с гипертонией осуществимо раннее выявление предрасположенных лиц (например, по положительной реакции на холодовой прессорный тест, свидетельствующей о повышенной лабильности давления) и своевременное отстранение от деятельности, связанной с большими перенапряжениями, заблаговременное лечение гипертонии и т. д.

При наследственной восприимчивости к примахину и другим лекарственным веществам со сходным действием на эритроциты отказ от их применения предохраняет от развития гемолитической анемии. Запрещение барбитуратов в семьях с печеночной (интермиттирующей) формой порфирии предупреждает многие обострения этой болезни. Избыточно накопленный в организме продукт наследственной блокады обмена, оказывающий токсическое действие, можно удалить. Например, избыток меди при рецессивной гепатолентикулярной дегенерации следует выводить из организма дачей британского антилюизита или пеницилламина. При наследственном гемохроматозе (очень редком заболевании у женщин из-за систематических потерь железа вследствие менструальных кровотечений), мужчин с успехом лечат периодическими венесекциями. При наследственной склонности к подагре избыток мочевой кислоты выделяется с мочой при даче пробенецида и салицилатов.

Зондек и др. (Zondek H. et al., 1960) указывают, что двух братьев, болевших кретинизмом с зобом, вызванным неспособностью фиксировать неорганический йод, длительно лечили дачей больших доз гормона, после которых наступала полугодовая ремиссия с нормальной функцией щитовидной железы.

Таким образом, потенциальная действенность и практическое значение медицинской генетики едва ли могут быть оспорены. Но медико-генетическая консультация требует от врача-консультанта знаний, на много превосходящих те, которые можно изложить в труде данного объема. Однако мы считаем необходимым дать ниже некоторые основы медико-генетической консультации.

Хотя в ряде случаев обоснованную оценку шансов на появление наследственно отягощенного ребенка в семье можно дать заранее, практика медико-генетической консультации в США и во многих других странах показывает, что к этой консультации чаще прибегают лишь после появления в семье ребенка с существенным дефектом. Для определения вероятности наличия этого же дефекта у следующего ребенка требуется: 1) точный диагноз болезни, знание ее особенностей и типа наследования; 2) изучение наследования и болезни непосредственно в пораженной семье; 3) определение возможной роли фенокопирования; 4) выявление гетерозиготного носительства. Ориентировочные расчеты вероятности заболевания члена отягощенной семьи можно проделать, пользуясь общими формулами исчисления вероятности при доминантном, рецессивном и сцепленном с полом наследовании.

В некоторых случаях прогноз очень прост. В браке между двумя лицами с малой средиземноморской болезнью в среднем $^1/_4$ часть детей заболевает средиземноморской анемией; равным образом брак между двумя больными с субклинической серповидноклеточностью означает, что в среднем $^1/_4$ часть детей заболевает серповидноклеточной анемией. В браке между носителем субклинической серповидноклеточности и больным малой средиземноморской анемией в среднем $^1/_4$ детей унаследует от обоих родителей оба мутантных гена, что приведет к развитию микродрепаноцитарной анемии. Этот прогноз весьма важен для населения стран малярийного пояса, где в каждом поколении около миллиона детей погибает от этих наследственных дефектов кровотворения.

Во многих случаях в высшей степени важно точное установление этиологии заболевания и выключение возможности фенокопировочного дефекта. Так, браки между наследственно глухонемыми нередко дают глухонемое потомство, а браки между глухонемыми, когда один из партнеров страдает глухонемотой вследствие краснухи, которой переболела его мать в ходе беременности, как правило, дают потомство с нормальным слухом. Обычно очень плох прогноз для потомства браков между наследственно слабоумными. Относительно нетруден прогноз для браков, в которых один из партнеров страдает доминантным заболеванием, имеющим высокую пенетрантность и экспрессивность (напомним, что пенетрантность — вероятность развития признака при унаследовании соответствующего гена; экспрессивность — степень выражения наследственного признака). Однако наиболее тяжелые, жизнеопределяющие наследственные дефекты гораздо чаще наследуются рецессивно, а еще большее количество отклонений в своем проявлении сильно зависит от среды и наличия модифицирующих генов.

Весьма осложняет прогноз и медико-генетическую консультацию то обстоятельство, что аномалии, почти неотличимые друг от друга, в некоторых семьях обусловлены доминантным геном, в других — рецессивно-аутосомным геном или, наконец, сцепленным с полом.

Несмотря на трудности прогноза, уже теперь медико-генетическая консультация широко проводится в ряде стран. Так, Датский институт генетики человека создал охватывающий более 200 000 человек реестр всех семей с какими-либо существенными наследственными дефектами. Более 20 специальных центров медико-генетической консультации работает при высших учебных заведениях в США. Однако наиболее мощную сеть центров медико-генетической консультации имеет Япония, что обусловлено как весьма высокой частотой браков между родственниками, в которых рецессивные наследственные дефекты очень часто выявляются, так и особым вниманием, которое было уделено проблемам медицинской генетики вследствие варварских атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки, а также тихоокеанских испытаний водородной бомбы.

Мы приводим основные расчетные формулы для аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных болезней, а также краткий список наиболее изученных наследственных болезней. На основе этих данных возможно лишь ориентировочное ознакомление с медико-генетической консультацией. Они никоим образом не могут даже отчасти заменить результаты обследования и диагностирования в конкретной отягощенной семье.

При наличии у одного из родителей доминантного аутосомного заболевания вероятность заболевания у ребенка вычисляется по формуле: $\frac{П}{2}$, где П — пенетрантность болезни. В случае доминантной болезни у обоих родителей вероятность заболевания ребенка равна $(25+50\times П)\%$. В случае кровного родства родителей вероятность появления рецессивного наследственного заболевания (с $П=100\%$) равна: q^2+Fpq, где p — частота нормального аллеля в популяции, q — частота рецессивного аллеля $(P+q=1)$; $F={}^1/_4$ при кровосмешении (отец и дочь, брат и сестра); $F={}^1/_8$ в браке между дядей и племянницей или сводным братом и сводной сестрой; $F={}^1/_{16}$ в браке между двоюродными братьями—сестрами; $F={}^1/_{64}$ в браках между троюродными братьями—сестрами.

При наличии рецессивной болезни у одного из родителей и отсутствии родства между ними вероятность заболевания ребенка равна q, а в случае кровного родства родителей $2F+q$. При наличии в семье ребенка с рецессивным заболеванием шансы на заболевание любого следующего равны 25%. В случае болезни с неполной пенетрантностью в формулы, приведенные для рецессивных болезней, надо ввести величину П для данного заболевания. Приводимые ниже данные эмпирического риска имеют известную ориентировочную значимость.

Список и краткое описание наиболее частых, тяжелых и наилучше изученных наследственных болезней составлен нами в основном на основании обзоров Сорсби, Куэнде, Рида, В. Ленца, Вершуера и других авторов. О многих из указанных здесь болезней можно получить гораздо более полные сведения в различных медицинских руководствах, в которых, однако, в настоящее время отсутствуют данные по генетике болезни. Цифры в скобках характеризуют порядок частоты наследственной болезни в популяциях, если она достаточно изучена. Эти цифры заимствованы преимущественно из англо-американских и скандинавских источников и могут давать лишь ориентировочное представление о частоте этих болезней в других странах.

Распространенность болезни в популяции позволяет определить q — частоту мутантного аллеля. В случае доминантности заболевания, имеющего полную пенетрантность, q равно половине частоты заболеваний в данной популяции; при рецессивности болезни q приблизительно равно квадратному корню частоты заболевания.

2. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Агаммаглобулинемия. Отсутствие гамма-глобулинов в сыворотке, отсутствие плазмоцитов и образования изоантител и антител при бактериальных инфекциях; резко пониженная устойчивость к инфекционным заболеваниям. Рецессивное, сцепленное с полом наследование.

Агаммаглобулинемия с алимфоцитозом (и почти полным отсутствием лимфатической ткани). Характеризуется особенно злокачественным течением заболеваний с тяжелым поносом, кашлем коклюшного типа; лимфатическая система заполнена клетками ретикулума. Рецессивно-аутосомное наследование [Хитциг, Вилли (Hitzig, Willi, 1916)].

Акаталаземия. Отсутствие каталазной активности в периферической крови. Немедленное почернение крови при добавлении перекиси водорода. У больных часто развиваются гангренозные язвы слизистой. Рецессив. Гетерозиготность нередка в Японии.

Акроцефалосиндактилия. Синдактилия пальцев верхних и нижних конечностей, башенный череп. Доминант.

Аллергия (предрасположение к астме, сенной лихорадке); неполное доминирование. Слабая пенетрантность (4—9 · 10^{-2}).

Альбинизм общий. Неспособность меланоцитов образовывать меланин; молочно-белая окраска кожи, фотофобия, отсутствие меланина в коже, волосяных луковицах и эпителии сетчатки, очень светлые волосы. Рецессив (7 · 10^{-5});

Алькаптонурия. Присутствие гомогентизиновой кислоты в моче и ее быстрое потемнение при стоянии. Окрашивание хрящей (охроноз) и развитие артрита в пожилом возрасте. Рецессивное наследование. Имеется более редкая доминантная форма.

Амавротическая семейная идиотия, детская форма (Тэй—Сакса). Накопление ганглиозидов в клетках ганглиев, демиелинизация, пролиферация клеток глии, ведущие к слепоте, параличам, деменции и смерти. Обычно начинается в возрасте до года, заканчивается до 4—5-го года. Рецессивное наследование (4·10^{-6}).

Амавротическая семейная идиотия, юношеская форма (Шпильмайера—Фогта). Отличается от инфантильной формы более поздним началом (в 5—10-летнем возрасте) и более длительным течением. Рецессив ($2{,}5 \cdot 10^{-5}$).

Амиотрофический боковой склероз. Поражение передних рогов, двигательных бульбарных ядер и пирамидных путей, двигательные и трофические расстройства, парезы, атрофия мышц дегенеративного характера. Развивается в возрасте 30—50 лет, длительность 1—6 лет. Доминант, неполная (слабая) пенетрантность.

Ангидрозная эктодермальная дисплазия. Отсутствие многих зубов, скудная растительность, отсутствие потоотделения, нарушенная терморегуляция. Рецессивное, сцепленное с полом наследование.

Angiokeratoma corporis diffusum. Рассеянные мелкие аневризмы сосудов кожи с гиперкератозом. Альбуминурия, почечная недостаточность, помутнение роговицы, накопление фосфатидов в различных органах. Рецессивное, сцепленное с полом наследование.

Ангиоматоз сетчатой оболочки (болезнь Гиппель—Линдау). Резкое расширение и новообразование сосудов сетчатки, глиозные разращения, дегенерация нервных элементов. Доминантное наследование, пенетрантность около 50%.

Анемия серповидноклеточная. Подробное описание см. главы 5 и 9. Рецессивное наследование. У гетерозиготов субклинические проявления. Очень высокая частота заболеваемости в Африке, Греции, у некоторых народов Индии. Частота гетерозиготов местами от 5 до $20 \cdot 10^{-2}$ и даже до $40 \cdot 10^{-2}$ (Центральная Африка).

Анемия микроцитарная (анемия Кули, талассемия). Рецессивное наследование. Подробное описание см. гл. 5. Гетерозиготность субклинична. Частота носительства среди итальянцев от $4 \cdot 10^{-4}$ до (местами) $5—10—15 \cdot 10^{-2}$ (дельта реки По, Калабрия, Апулия, Сицилия, Сардиния). Очень часто встречается на острове Кипр, в некоторых районах Греции, Бенгалии, Бирме.

Аниридия — отсутствие радужной оболочки, обычно с помутнением роговицы и хрусталика и понижением зрения. Доминант ($1 \cdot 10^{-5}$).

Арахнодактилия (синдром Марфана). Аномалия эластической ткани, выраженно астеническая конституция. Длинные, тонкие конечности, очень длинные и тонкие пальцы, грыжа, кифосколиоз, аневризма аорты, вывих хрусталика. Доминантное наследование, пенетрантность около 30%.

Артроониходисплазия. Аномалия головки лучевой кости и коленной чашечки, дистрофия ногтей. Доминантное наследование.

Атаксия семейная Фридрейха. Начинающееся в детстве, медленно прогрессирующее расстройство координации движений произвольной мускулатуры, вызываемое склерозом задних и боковых столбов спинного мозга, а также и дегенерацией спинно-церебеллярных путей, частые сколиозы и кифосколиозы. Рецессив.

Атаксия наследственная мозжечковая, обусловленная гипоплазией мозжечка и дегенеративными изменениями его нервных клеток, развивающаяся в зрелом возрасте и медленно прогрессирующая. Доминантное наследование.

Атрофия зрительного нерва (Лебера болезнь). Проявляется обычно в начале третьего десятилетия. В большинстве случаев наследуется сцепленно с полом. Известны доминантные формы. Врожденная форма рецессивна.

Атрофия мышц прогрессивная, типа Верднига—Гофмана. Обусловлена поражением передних рогов спинного мозга с вторичным перерождением двигательных волокон в передних корешках и периферических нервах, вызывающих атрофию мышц туловища, таза и бедер, а затем и конечностей; обычно заканчивается летально к 4—6-летнему возрасту. Рецессивное, реже доминантное наследование с неполной пенетрантностью и экспрессивностью.

Атрофия мышц невральная (Шарко—Мари—Туса, перонеальная амиотрофия). Хроническое перерождение периферических нервов, двигательных клеток и белого вещества в спинном мозгу, атрофия мышц конечностей. Начало обычно в 10—20-летнем возрасте. Доминантное наследование, реже рецессивное или рецессивное, сцепленное с полом.

Афибриногенемия. Отсутствие фибриногена плазмы; кровь не свертывается in vitro в течение нескольких недель. Тяжелые, часто смертельные кровотечения. Рецессив.

Ахондропластическая карликовость (хондродистрофия). Карликовый рост, короткие конечности при нормальных размерах туловища, плоский корень носа. Доминант ($1 \cdot 10^{-4}$).

Волчья пасть (без заячьей губы). Наследование полигенное, с неполной пенетрантностью; проявление вдвое чаще у женщин, чем у мужчин; эмпирическая вероятность при аномалии у брата или сестры — 2%; при аномалии у брата или сестры и одного из родителей — 17%, при аномалии у одного из родителей — 7% ($4 \cdot 10^{-4}$).

Вывих бедра врожденный. Средняя пенетрантность около 25%. Экспрессивность изменчива; заболевание почти в 10 раз чаще проявляется у женщин, чем у мужчин; значительную роль играют внешние факторы. Необходимы тщательное наблюдение и срочные меры лечения предрасположенных. Доминант. Средняя частота около $6 \cdot 10^{-4}$.

Мори (K. Mori, 1959) при рентгеновском исследовании 152 матерей пробандов обнаружил у 13 (8,5%) аномалию тазобедренного сустава, тогда как клиническое проявление дефекта было найдено лишь у 1,2% матерей 1256 детей с врожденным вывихом бедра. В сочетании с довольно высокой конкордантностью дефекта у однояйцевых близнецов эти данные говорят о доминантно-полимерном наследовании дефекта, имеющего низкую пенетрантность.

Галатоземия. Желтуха с первых дней после рождения; исхудание, цирроз печени, гепатомегалия, затем спленомегалия, катаракта, слабоумие, галактозурия, альбуминурия, гипераминоацидурия, отсутствие галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы в эритроцитах и клетках печени. Рецессив.

Гаргойлизм (липохондродистрофия, болезнь Хурлера — Пфаундлера, dysostosis multiplex). Дефект мукополисахаридного обмена, вызывающий скелетные аномалии, слабоумие, гепатоспленомегалию. Рецессивно-аутосомное или рецессивное, сцепленное с полом наследование.

Гемералопия — ночная слепота, расстройство способности видеть при сумеречном или ночном освещении, обусловленное пигментным перерождением сетчатки. Доминант.

Гемолитическая анемия, обусловленная чувствительностью к Vicia faba, примахину, фенацетину, сульфаниламидам. Пониженная активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и пониженное содержание восстановленного глютатиона в эритроцитах. Широко распространена среди народов Индии, Юго-Восточной Азии, бассейна Средиземноморья, Центральной Африки, негров США. Доминантное, сцепленное с полом наследование.

Геморрагическая телеангиэктазия Ослера. Расширение малых кровеносных сосудов, носовые кровотечения, артерио-венозные аневризмы легких. Доминант.

Гемофилия А. Резкое снижение антигемофильного глобулина (фактора VIII); резко замедленное свертывание крови. Рецессивное, сцепленное с полом наследование ($2 \cdot 10^{-5}$).

Гемофилия В. Отсутствие фактора IX. Резко замедленное свертывание крови. Рецессивное, сцепленное с полом наследование ($2 \cdot 10^{-5}$).

Гемохроматоз. Повышенная резорбция железа, повышенный уровень железа в сыворотке крови; отложение железа во внутренних органах, темная окраска кожи, гепатоспленомегалия, сахарный диабет, гипогениталия, сердечная недостаточность. Доминантное наследование с проявлением, ограниченным мужским полом. Известна редкая рецессивная форма.

Гентингтонова хорея. Прогрессирующий атрофический процесс в клетках коры и подкорковых образований с распадом ганглиозных клеток и разрастанием глии, поражения мелких клеток полосатого тела. По мере развития болезни усиливающаяся гиперкинезия во всех мышечных группах, нарушение координации, снижение памяти, раздражительность, агрессивность с прогрессивно развивающимся слабоумием. Начало болезни обычно в 30—45-летнем возрасте (средний 35,3 года). Средняя длительность болезни — около 20 лет.

Гепато-лентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона). Синдром, охватывающий цирроз печени, лентикулярную дегенерацию. Ригидность мышц, тремор, желтовато-зеленое кольцо в кайме роговицы, псевдосклероз, сниженный уровень церулоплазмина и меди в сыворотке, повышенное содержание меди в моче. Начало болезни — 10—40 лет. Рецессив.

Гиперхолестеринемия. Повышенный уровень холестерина сыворотки, склонность к атеромам и ксантомам. Доминант (в гомозиготном состоянии проявление резко усиливается и ускоряется).

Гипофосфатемия. Врожденное, напоминающее рахит поражение скелета с гиперкальцемией и склонностью к нефрокальцинозу. Активность щелочной фосфатазы снижена до 5—10% нормы. Выделение фосфоэтаноламина в моче. Рецессив.

Гипопроконвертинемия. Отсутствие фактора VII (проконвертина). Склонность к кровоизлияниям в кожу и слизистые. Рецессив.

Гиршпрунга болезнь. Врожденное расширение толстой кишки с гипертрофией стенок и упорными запорами. Рецессив.

По данным Альтгофа (Althoff, 1962), болезнь Гиршпрунга обнаруживается в среднем у одного ребенка на 12 000, но в несколько раз чаще у мальчиков, чем у девочек. В недавнем прошлом летальное заболевание; обусловливается нарушением развития интрамуральных ганглиев толстого кишечника.

Глаукома врожденная (гидрофтальм). Заболевание глаза, вызываемое высоким внутриглазным давлением. Рецессив с неполной пенетрантностью.

Глаукома взрослых. В большинстве случаев наследуется доминантно; известны рецессивные формы.

Глаукома детская (гидрофтальм). Предполагается рецессивность с неполной пенетрантностью $(8 \cdot 10^{-5})$.

Гликогенная болезнь (Гирке болезнь). Избыточное накопление гликогена в печени и почках. Сниженная активность глюкозо-6-фосфатазы в клетках печени, гепатомегалия, низкий рост, склонность к гипогликемии, накопление глюкозо-6-фосфата и фруктозо-6-фосфата в эритроцитах. Одна из семи разных наследственных форм гликогеноза. Рецессив.

Глухонемота. Врожденная или рано приобретенная глухота, препятствующая нормальному усвоению речи. Средняя частота глухонемоты по разным странам колеблется от $3{,}5—4 \cdot 10^{-4}$ (Австралия, Мексика) до $11{,}8—14 \cdot 10^{-4}$ (Гондурас, Япония). В странах, эпидемиологически благополучных, ориентировочно около половины заболеваний обусловливается наследственными факторами. У 70% пораженных потеря слуха возникает до двухлетнего возраста. Частота наследственных форм в европейских странах $2—3 \cdot 10^{-4}$. Имеется много неаллельных генов, вызывающих раннюю глухоту. Рецессивное наследование.

Гоше болезнь (керазиновый ретикулоэндотелиоз). Накопление переброзидов в ретикуло-эндотелиальных клетках, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, костные поражения; при раннем начале — тяжелые нервные поражения. Инфантильная форма наследуется рецессивно. Взрослая форма доминантна с неполной пенетрантностью.

Дальтонизм. Протанопия или протаномалия, частичная цветовая слепота или аномалия, преимущественно на красный цвет, дейтеронопия и дейтераномалия, частичная цветовая слепота или аномалия, преимущественно на зеленый цвет. Протанопы смешивают красные цвета с серыми, желтыми, темно-зелеными; дейтеранопы смешивают зеленые цвета с серыми, желтыми, темно-красными. Рецессивное, сцепленное с полом наследование ($8 \cdot 10^{-2}$ среди мужчин, $5 \cdot 10^{-3}$ среди женщин).

Дауна болезнь. Тяжелая аномалия соматического и умственного развития, с идиотией или имбецильностью, неуклюжим строением тела, повышенной гибкостью суставов, характерными аномалиями лица, малыми размерами носа, большими размерами языка и глубокими складками на его поверхности. Высокая смертность в детском возрасте в силу малой устойчивости к инфекциям. Мужчины бесплодны, женщины изредка плодовиты, передают болезнь половине потомства. Подавляющее большинство заболеваний обусловлено трисомией хромосомы № 21 (преимущественно у детей немолодых матерей); редкие случаи (преимущественно у детей молодых матерей) обусловлены транслокацией хромосомы № 21 на другую хромосому и нередко характеризуются появлением больных среди братьев — сестер пробанда и родственников по материнской или отцовской линии ($1{,}5 \cdot 10^{-3}$).

Desmogenesis imperfecta (синдром Элерса — Данлоса). Аномалия коллагеновых волокон, вызывающая большую смещаемость и тонкость кожи, повышенную подвижность суставов, склонность к вывихам, слабость скелетной мускулатуры, плохое заживление ран, гематомы. Доминант.

Диабет сахарный. Хроническая форма характеризуется гипергликемией с прогрессивным поражением почек, глаз, сердечной мышцы, ускоренным старением сосудов. Острая ранняя форма характеризуется гипергликемией, глюкозурией, полиурией, кетонурией, кетонемией, кетоацидозом, чувством голода и жажды, потерей веса. Диабет ранний, с резким снижением инсулина в крови и падением веса реагирует на инсулинотерапию, стоек к сульфанилмочевинам. Поздний тип, обычно связанный с тучностью, слабо реагирует на инсулин, реактивен к сульфанилмочевинам. Типы пока генетически неотдифференцированы, несмотря на высокую конкордантность у однояйцевых близнецов, низкую — у двуяйцевых близнецов. Большинство ранних случаев рецессивно; пенетрантность неполна и изменчива; важным провоцирующим фактором является беременность ($2—3\cdot10^{-2}$, среди пожилых $4\cdot10^{-2}$).

Диабет несахарный, гипофизарный. Полиурия, удельный вес мочи 1,001—1,005; лечится питрессином. Рецессивное, сцепленное с полом наследование. Диабет несахарный, нефрогенный. Удельный вес мочи обычно ниже 1,005. У младенцев при недостаточной даче жидкостей возможна смерть от обезвоживания или торможение роста, слабоумие. Жажда. Не лечится питрессином. Рецессивное, сцепленное с полом наследование.

Дизостоз ключично-черепной — недоразвитие ключиц, резко увеличивающее подвижность плечевого пояса, сочетающееся с недоразвитием костей черепа и брахицефалией, аномалиями челюстного аппарата, нередко с другими изменениями скелета — низкий рост. Доминант с изменчивой экспрессивностью.

Дизостоз челюстно-лицевой. Аномальная форма глазной щели, колобомы век, гипоплазия верхней передней части височной кости и нижней челюсти, недоразвитие подбородка («рыбье лицо»). Предположительно обусловливается торможением образования лицевых костей на седьмой неделе эмбрионального развития. Наследование доминантное; экспрессивность изменчивая.

Дизостоз черепнолицевой (болезнь Крузона, гипертелоризм). Преждевременное заращение черепных швов, незаращение большого родничка, с бугристым костным выбуханием, с западением в середине, идущее по лбу к корню носа, имеющему крючковидную форму. Доминант, пенетрантность около 50%.

Diplegia spastica familialis (спастическая ди- или параплегия, болезнь Штрюмпеля). Двустороннее выпадение пирамидных путей, слабость нижних конечностей, прогрессирующие расстройства походки, спастические парезы. Доминантное наследование; более тяжелая форма рецессивна.

Желтуха негемолитическая врожденная с желтухой нервных ядер. Неспособность к сочетанию билирубина, салицилатов и гидрокортизона с глюкуроновой кислотой. Окрашивание базальных ганглиев билирубином. Рецессивное наследование.

Заячья губа (с волчьей пастью или без нее). ($1 \cdot 10^{-3}$). Встречается вдвое чаще у мужчин, чем у женщин. Важная роль внешних факторов, налагающихся на наследственное предрасположение; вероятность для братьев—сестер пробанда в среднем—$4 \cdot 10^{-2}$; при наличии аномалии у братьев—сестер и одного родителя — $14 \cdot 10^{-2}$; при наличии только у одного родителя вероятность $2 \cdot 10^{-2}$.

Катаракта врожденная. Много разных форм. Большинство наследуется доминантно. Имеются рецессивные формы. Фенокопии наследственной катаракты возникают при заболевании матери краснухой во время беременности.

Катаракты поздние. Кортикальная катаракта, пресенильная катаракта, сенильная катаракта наследуются доминантно.

Клайнфельтера синдром. Стерильность, обусловленная азооспермией. Очень маленькие семенники со склерозирующей дегенерацией канальцев, евнухоидность, легкая форма слабоумия. Обусловлена аномальным набором половых хромосом (XXY); более резко выраженные редкие формы характеризуются наборами XXXY и XXXXY. Средняя частота около $1 \cdot 10^{-3}$.

Колобома. Дефект оболочки глаза. Обусловливается нарушением в смыкании щели эмбрионального глазного бокала. Очень лабильна в развитии и проявлении. Возможна колобома радужки, хрусталика, роговицы, зрительного нерва. Обычно доминантна, пенетрантность около 50%. В тяжелых случаях рецессивное наследование.

Косоглазие. Доминантное наследование с неполной пенетрантностью. Косоглазие, сходящееся и расходящееся, обусловливается разными генами.

Кретинизм семейный, вызванный ослабленным дейодированием дийодтирозина. Микседема, зоб. Повышенные количества моно- и дийодтирозина в крови после дачи йода. Имеется ряд клинически сходных форм, обусловленных блокадой разных этапов синтеза тиреоидного гормона. Рецессивное наследование.

Лоренса—Муна—Бидля синдром (комбинация гипогенитализма пигментного ретинита, тучности, слабоумия, полидактилии, синдактилии и ряда других дефектов). Неполно-рецессивное наследование. Обычно неполная экспрессивность.

Маниакально-депрессивный психоз — аффективный психоз с колебаниями настроения (меланхолии, мании), обычно разделенными фазами психического здоровья. Вероятность заболевания для братьев—сестер, родителей и детей пробанда около 12%. Вероятность для однояйцевых близнецов пробанда — 70—90%, для двуяйцевых близнецов — 16—23%. Второе после шизофрении важное и наиболее распространенное психическое заболевание (около 10% интернированных психических больных) с преимущественным поражением женщин (около 60—70% больных). Предрасположение наследуется доминантно.

Метгемоглобинемия (1,2). Диффузный цианоз с очень высоким уровнем метгемоглобина в крови, имеющей шоколадный оттенок в результате нарушенного восстановления метгемоглобина в гемоглобин. 1. Метгемоглобинемия, обусловленная аномальным строением гемоглобина, наследуется доминантно. 2. Метгемоглобинемия, обусловленная дефектом фермента в эритроците, наследуется рецессивно.

Микрофтальм. Зрение обычно ослаблено, вероятно вследствие аплазии желтого пятна сетчатки глаза. Часто развивается катаракта. Наследование обычно рецессивное. Имеются доминантные и сцепленные с полом формы ($3 \cdot 10^{-5}$).

Миоклонус-эпилепсия Унферрихта — Лундберга. Гиперкинез с беспрестанными клоническими вздрагиваниями разных мышечных групп туловища и конечностей в результате поражения экстрапирамидного двигательного аппарата. В ганглиозных клетках обнаружены амилоидоподобные включения диаметром 3—35 μ, особенно обильные в зубчатых ядрах мозжечка, в черном веществе. Характеризуется ранним началом (в детском возрасте), эпилептоидными припадками, прогрессирующей деградацией интеллекта. Рецессивное наследование.

Миопатия прогрессивная. Медленная атрофия произвольной мускулатуры, вызванная первичным заболеванием мышечного аппарата, в некоторых случаях с жировым перерождением (псевдогипертрофией) мышечной ткани. Обычно сильнее всего атрофируются мышцы проксимальных отделов конечностей и мышцы, фиксирующие лопатки и разгибающие позвоночник. К основным формам относятся:

а) плече-лопаточно-лицевая форма с поздним началом и характерным поражением лицевой мускулатуры. Доминантное наследование;

б) ювенильная форма Эрба с сильным поражением моторики. Рецессивное наследование;

в) псевдогипертрофическая, детская форма Дюшена с быстрым развитием и большой тяжестью течения. Рецессивное, сцепленное с полом наследование.

Миоплегия семейная. Периодические, длящиеся от нескольких часов до суток и более, параличи конечностей с временной потерей электровозбудимости и гипокалиемией. Первые приступы обычно в 10—15-летнем возрасте. Приступы не сопровождаются тяжелыми последствиями. Доминантное наследование.

Миотония атрофическая. Начинается в юношеском или зрелом возрасте, прогрессирует и сопровождается атрофическими параличами. В пораженных мышцах повышено содержание ацетилхолина, снижена активность холинэстеразы. Часто развивается катаракта. Возможна полная инвалидность. Доминантное наследование с неполной пенетрантностью и экспрессивностью.

Миатония (болезнь Оппенгейма) — врожденное ограничение или отсутствие активных движений, особенно в нижних конечностях. Общая слабость мышц с уменьшением количества нервных клеток в передних рогах, тонкость мышечных волокон, дряблость мышц, резко пониженная механическая и электрическая возбудимость мышц. Рецессив.

Миотония врожденная (болезнь Томсена) — выражается в тоническом спазме мышцы после ее активного напряжения, гипертрофией отдельных мышечных волокон и их атрофическим изменением. Доминант.

Моркио болезнь (Chondrodistrophia tarda, хондроостеодистрофия) — прогрессирующее заболевание. Проявляется обычно с начала хождения, выражается в уплощении эпифизарных пластинок трубчатых костей и нарушении роста тела в высоту, в особенности за счет туловища (в отличие от обычной хондродистрофии).

Кифоз, мышечная слабость, в дальнейшем деформирующие артрозы. Рецессивное, реже рецессивное, сцепленное с полом или доминантное наследование.

Мраморная болезнь (остеопетроз, болезнь Альберс-Шенберга) — врожденное системное склерозирование всего скелета, вызывающее спонтанные переломы костей, нередко с падением зрения и анемией вследствие разрастания костной ткани. Легкая форма доминантна с неполной пенетрантностью, тяжелая форма рецессивна, с проявлением у гетерозиготов.

Муковисцидоз, кистофиброз поджелудочной железы, поражение секреторных клеток поджелудочной железы, бронхов, потовых желез (по-видимому, на основе поражения нервной регуляции), обусловливающее повышенную вязкость секретов. Ряд симптомов обусловлен закупоркой протоков поджелудочной железы и слизистых желез бронхов, вызывающих нарушение экскреции поджелудочной железы, эмфизему, бронхоэктазии. Наблюдается у детей в возрасте 0—5 лет. Проявления у младенцев выражаются в стеаторее, остеопорозе и др. Наследование рецессивное (2—3·10^{-4}).

Нейрофиброматоз — образование множественных полиморфных опухолей (фибром, невромиом) нервных стволов, преимущественно на туловище, со специфическими нейро-гормонально-костными нарушениями и хроническим течением. Доминантное наследование.

Нимана — Пика болезнь (сфингомиелиноз). Накопление сфингомиелина в ретикуло-эндотелиальных и нервных тканях с гепатоспленгомегалией, задержкой физического и умственного развития, неврологические аномалии. Заканчивается летально к трехлетнему возрасту. Рецессивное наследование.

Олигофрения. Сборное понятие; охватывает много разных наследственных форм (5·10^{-3}). По эмпирическим данным, при заболевании брата или сестры вероятность 15%, при заболевании брата или сестры и одного из родителей вероятность 40%; при заболевании брата или сестры и обоих родителей — 90%; в случае непораженности братьев — сестер, пораженности одного из родителей вероятность 30%. По зарубежным классификациям к идиотиям относят те формы, при которых умственное развитие больного не выходит за пределы достигаемого нормальными детьми к шестилетнему возрасту (коэффициент интеллигентности, IQ в пределах 0—19). Для имбецилов характерно умственное развитие, в норме достигаемое к 6—12 годам (IQ в пределах 20—49); для дебилов характерен уровень 12—16-летнего развития (IQ в пределах 50—69); они способны при надлежащем воспитании освоить многие простые профессии. Приблизительно 50% всех случаев идиотии и около 20% случаев дебильности и имбецильности обусловлены чисто внешними факторами, среди которых большую роль играет травма во время родов (чаще в виде мозгового кровотечения), менингит, энцефалит, тяжелый эритробластоз.

Олигофрения может наследоваться в качестве одного из проявлений более общих наследственных синдромов. Известны 9 форм наследственного слабоумия, сочетающегося с другими дефектами: 1) нарушение моторики, 2) спастический синдром, 3) миатрофия, 4) катаракта, 5) микрофтальм или анофтальм, 6) аниридия, 7) пигментный ретинит с врожденной глухотой и спино-церебеллярной атаксией, 8) ихтиоз, 9) недоразвитие волос и зубов. Туповатость, близкая к низким границам нормы, у мальчиков и мужчин сочетающаяся с бесплодием, обычно связана с синдромом Клайнфельтера и вызвана аномальным хромосомным комплексом (XXY).

В силу гетерогенности слабоумия различные исследователи получали очень разные цифры пораженности родственников пробандов и частоты родственных браков. Эмпирическая вероятность недифференцированного слабоумия у братьев—сестер больного пробанда при условии нормальности родителей 13—18%; 33—42% — при слабоумии одного из родителей, 82—94% — при слабоумии обоих родителей. Среди детей слабоумного дефективно 25—30%, если больны оба родителя — приблизительно 60—70%. Легкие и средние формы слабоумия обычно наследуются доминантно, тяжелые — обычно рецессивны. Выяснение связи слабоумия с другими дефектами еще не закончено, отчасти в связи с выраженной избирательностью браков слабоумных с лицами, имеющими тяжелые дефекты.

Ophthalmoplegia externa с близорукостью. Паралич нервов наружных мышц глаза, неподвижность глазного яблока, отсутствие ахилловых и коленных рефлексов. Рецессивное, сцепленное с полом наследование.

Osteogenesis imperfecta (Osteopsathyrosis). Наследственная ломкость костей, обусловленная тонкостью костных балок, вследствие нарушенного созревания коллагеновых волокон; повышенная подвижность суставов. Часто сочетается с голубой, прозрачной склерой, а в пожилом возрасте — с глухотой отосклеротического типа. Доминантное наследование.

Отосклероз. Очаговое заболевание косточек внутреннего уха, способное вызвать глухоту. Локализация очагов определяет интенсивность поражения слуха. Доминантное наследование с пенетрантностью около 30% и изменчивой экспрессивностью.

Парагемофилия (недостаток фактора V — проакселерина). Сильные кровотечения при мелких травмах, склонность к кожным и носовым кровоизлияниям. Рецессивное наследование.

Пельгеровская аномалия сегментирования лейкоцитов. Нарушение созревания сегментированных лейкоцитов, сохраняющих палочковидность или двусегментность. В гомозиготном состоянии сегментация ядра отсутствует. Доминантное наследование.

Периодическая эпизодическая адинамия. Кратковременные мышечные параличи без потери сознания, речи, чувствительности, возникающие в состоянии покоя, а также под действием ряда факторов и, по-видимому, вызываемые дефектом сократимости мышц после кратковременной гиперкалиемии. Доминантное наследование.

Пигментная ксеродерма. Повышенная чувствительность кожи к солнечному свету приводит к атрофиям, телеангиэктазиям, пигментациям и злокачественным новообразованиям, смерть обычно до половой зрелости. В большинстве случаев рецессивное наследование.

Пигментный ретинит. Прогрессирующее сужение поля зрения и усиливающаяся ночная слепота, нередко приводящая к полной слепоте. Пигментный ретинит в «чистом виде» может обусловливаться не менее, чем несколькими доминантными и шестью разными рецессивными мутациями, в том числе и сцепленными с полом. Кроме того, известно не менее двух аутосомных мутаций, вызывающих пигментный ретинит, в сочетании с врожденной глухотой (суммарная частота $1 \cdot 10^{-4}$).

Порфирия врожденная кожная (эритропоэтическая) хроническая. Повышенное образование порфирина. Повышенная светочувствительность кожи. Сухость, неэластичность кожи, рецидивирующее образование трудно заживающих пузырей. Порфиринурия. Окрашивание зубов. Гемолитическая анемия. Первые симптомы обычно в первые годы жизни. Рецессивное наследование.

Порфирия острая, интермиттирующая, печеночная, с резко повышенным выделением порфобилиногена и δ-аминолевулиновой кислоты, желудочными болями, неврологическими симптомами (шведский тип). Доминантное наследование, неполная пенетрантность.

Порфирия поздняя кожная, печеночная. Острые приступы у женщин. Повышенное выделение копропорфирина и протопорфирина в фекалиях. По ряду клинических проявлений сходна с острой. Доминантное наследование, неполная пенетрантность.

Pseudoxanthoma elasticum. Обусловлена дегенерацией эластичных волокон на сгибательных поверхностях. Наследуется доминантно. В сочетании с перерождением глазного дна и изменениями сердечно-сосудистой системы (синдром Гренблада — Страндберга) наследуется рецессивно.

Pterigium colli. Наблюдается при синдромах Клиппеля—Фейля, Бонневи—Ульриха, Шерешевского—Тернера и является одним из проявлений отсутствия Y-хромосомы при наличии одной X-хромосомы.

Пурпура тромбоцитопенийная идиопатическая. Доминантное наследование, неполная пенетрантность.

Ретинобластома. Много спорадических случаев. Доминантное наследование. Пенетрантность около 60% $(1 \cdot 10^{-5})$.

Роговицы дегенерация рыхлая (поздняя). Развивается на шестом-седьмом десятилетии. Доминант.

Роговицы дегенерация пятнистая. Развивается на третьем десятилетии; тяжелая форма заболевания. Рецессив.

Роговицы дегенерация сетчатая. Доминант.

Трисомия-X. Изменчивый конституциональный синдром, часто проявляющийся в недоразвитии яичников, инфантильном развитии женских половых органов, первичной аменорее, слабоумии. В случае плодовитости вероятно доминантное наследование. Обусловливается нерасхождением X-хромосом в яйцеклетке и результирующей трисомией по Х-хромосоме ($1 \cdot 10^{-4}$ у женщин).

Фенилкетонурия. Отсутствие фенилаланиноксидазы, превращающей фенилаланин в тирозин. Уровень фенилаланина в крови повышен в 30 раз против нормы. Выделение в моче фенилпировиноградной кислоты, фенилаланина, фенилуксусной кислоты, ацетилфенилглютамина. Сниженное количество пигментов в волосах и глазах. Идиотия или имбецильность. Рецессив.

Фруктозурия. 1. Асимптоматически ослабленное усвоение фруктозы и ее повышенное выделение в моче. Рецессив ($7 \cdot 10^{-6}$). 2. Фруктозурия с гипоглюкоземией. Торможение физического и умственного развития. Сильная реакция на нагрузку глюкозой. Рецессив.

Хориоидермия. Прогрессирующая атрофия сосудистой оболочки и сетчатки, беловатое дно глаза, тонкие сосуды сетчатки. Прогрессирующая утрата зрения, доходящая до слепоты. Рецессив, сцепленный с полом.

Цистинурия — лизинурия. Неравномерно повышенное выделение цистина, лизина, аргинина и орнитина в моче. Иногда цистиновые камни в почках, в особенности у гомозиготов. Рецессив.

Цистиноз. Отложение кристаллов цистина в роговице, почечных канальцах, костном мозгу. Выделение глюкозы, аминокислот, фосфатов и белка в моче. Малый рост, прогрессирующая почечная недостаточность. Рецессив.

Шерешевского — Тернера синдром. Дисгенезия гонад (рудиментарное развитие яичников), воронкообразная грудь, малый рост, стеноз аорты, слияние позвонков, обычно пониженное интеллектуальное развитие, бесплодие. Обусловлено аномальным комплексом половых хромосом (ХО).

Шизофрения. По обширным исследованиям Кальмана в Нью-Йорке средняя частота заболевания среди населения — 0,85%, среди мужей и жен больных — 2,1%, двоюродных братьев и сестер больных — 2,6%, племянников и племянниц — 3,9%, внуков — 4,3%, родителей—9,2—10,3%, братьев — сестер—5—14,3%, партнера двуяйцевого близнеца — 12,5%, ДБ того же пола, что и больной,—17,6%; однояйцевые близнецы, разделенные в течение 5 лет или больше, — 77,6%; однояйцевые близнецы, не разделявшиеся столь длительно, — 91,5%.

Частота родственных браков среди родителей шизофреников — 0,7%. Предполагается, что значительная часть заболеваний наследуется доминантно, с неполным проявлением, часть — рецессивно.

Экзостозы множественные. Многочисленные экзостозы эпифизов, деформация длинных трубчатых костей, низкорослость. Доминант. Пенетрантность понижена у женщин.

Эллиптоцитоз. Эритроциты эллиптической формы; в гомозиготном состоянии — тяжелая гемолитическая анемия. Улучшение после удаления селезенки. Доминант.

Эпидермолиз пузырчатый: тип простой и тип дистрофический. Доминант с неполной пенетрантностью. Тяжелая форма рецессивна.

Эпилепсия. Гетерогенное заболевание. Часть случаев обусловлена эмбриональной травмой; высокая конкордантность у 184 пар однояйцевых близнецов (54,9%), низкая конкордантность у 338 пар двуяйцевых близнецов (9,5%), но неизвестен провоцирующий фактор. Вероятность болезни у родителей, братьев — сестер, детей эпилептиков по шведским исследованиям 1,3 1,5, 3% соответственно; по датским исследованиям составляет для всех трех групп 4,2%; по немецким данным — 4—8%, т. е. в 10 раз чаще, чем среди обычного населения. У родственников повышенная частота аномалий электроэнцефалограммы. Большая гетерогенность форм наследования; по-видимому, преобладает доминантная форма.

3. НЕКОТОРЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЯХ

Ряд ценных указаний по медико-генетической консультации дает С. Н. Давиденков в заключительном разделе своей книги «Клинические лекции по нервным болезням» (Л., 1961, стр. 353—358), в которой имеется специальная таблица «Возможные прогнозы потомства при различных болезнях нервной системы, в которых определенную роль играет наследственное предрасположение». В отношении ряда доминантных заболеваний, а именно: невральной амиотрофии (Шарко—Мари), плече-лопаточно-лицевого типа миопатии (форма Ландузи — Дежерена), лопаточно-перонеальной амиотрофии, доминантной формы гипертрофического неврита, прогрессирующей офтальмоплегии, парамиотонии Эйленбурга, миоплегии (семейного пароксизмального паралича), оливо-понто-церебеллярной атрофии, мозжечково-диссинергической миоклонии Ханта, прогрессирующей лейкодистрофии (семейном диффузном склерозе), доминантной форме торсионной дистонии, туберозном склерозе Бурневиля (эпилойя), множественном нейрофиброматозе Реклингхаузена, наследственном ангиоматозе мозжечка и сетчатки Гиппель, Линдау, ахондроплазии, врожденной дизлексии, арахнодакталии, наследственной атрофии слуховых нервов — С. Н. Давиденков указывает, что больные члены семьи должны воздержаться от деторождения. Это же относится к наследственной мозжечковой атаксии, гентингтоновой хорее, семейной спинальной амиотрофии взрослых, причем ввиду позднего развития болезни во избежание появления потомства от еще не заболевшего передатчика приходится прибегать к очень трудной заблаговременной диагностике. При всех приведенных заболеваниях здоровые родственники больного или кандидата на заболевание могут иметь детей, риск заболевания которых ничтожен.

Болезнь Томсена, наследственное дрожание, синдром Русси—Леви (полая стопа с арефлексией), мигрень, вестибулярная гиперестезия, альбинизм, красно-зеленая цветовая слепота, врожденный птоз, врожденная аносмия (отсутствие обоняния), гипо- или арефлексия, позднее развитие ходьбы, брахидактилия, клинодактилия, камподактилия, отсутствие боковых резцов и другие нетяжелые, непрогрессирующие наследственные аномалии не являются основанием для ограничения деторождения. По поводу рождения ребенка, страдающего тяжелым рецессивным заболеванием, а именно: семейной атаксией Фридрейха, семейной церебеллярной идиотией Бурневиля—Крузона, врожденной гипоплазией мозжечка, гипертрофического неврита, рецессивной формой спастической параплегии Штрюмпеля, амавротической идиопатией Тэй—Сакса (инфантильной) и Шпильмейера — Фогта (ювенильной), миоклонус-эпилепсией, фенилпировиноградной олигофренией, прогрессивной скованностью Галлервордена—Шпаца, рецессивной торсионной дистонией, врожденным двусторонним атетозом, микроцефалией, гепатолентикулярной дегенерацией, ювенильной миопатией Эрба, врожденной глухонемотой наследственной этиологии,— указывается, что дальнейшее деторождение в браке должно быть прекращено, причем оба родителя могут иметь совершенно здоровых детей, но от другого брачного партнера. Родственники больного должны избегать браков с кровными родственниками.

По поводу сцепленных с полом атрофии зрительных нервов (Лебера) и гемофилии говорится, что матери больного и самому больному следует воздержаться от деторождения. В отношении эпилепсии в связи с малой реализуемостью предрасположения рекомендуется лишь воздержание от деторождения в браке между двумя эпилептиками. При дрожательном параличе, боковом амиотрофическом склерозе, сирингомиелии, фуникулярном миелозе, нарколепсии предлагают воздерживаться от деторождения лишь в тех редких случаях, когда заболевание четко наследуется по доминантной схеме.

Приведенные краткие сведения должны рассматриваться как ориентировочные. Например, в подавляющем большинстве случаев хондродистрофия наследуется доминантно, но известны случаи рецессивного наследования. Что еще существеннее имеется ряд системных заболеваний костной системы, которые нужно принимать во внимание при дифференциальном диагнозе хондродистрофии. Гидроцефалия, микроцефалия, оксицефалия, микрофтальм, катаракта, заячья губа, волчья пасть, врожденный вывих бедра, косолапость, полидактилия и многие другие уродства весьма гетерогенны по этиологии. Каждая из этих аномалий и ряд других являются симптомом, в основе которого могут лежать различные генетические механизмы или ненаследственные нарушения эмбриогенеза. Поэтому эмпирические данные о вероятности заболевания подлежат в каждом индивидуальном случае большому уточнению в результате всестороннего обследования семьи. Например, волчью пасть у младенца могут вызвать некоторые лекарства, принятые матерью для прерывания беременности; в таком случае вероятность аномалии у следующего ребенка не более высока, чем у любого ребенка из другой семьи. Со сложными проблемами медико-генетической консультации, в том числе и психологическими, можно познакомиться по трудам специального симпозиума (Heredity counceling, 1959, 1—112), где освещен ряд практических проблем.

Повторяем, что в основе медико-генетической консультации должно в большей мере лежать изучение пробанда и его семьи и всесторонний анализ индивидуальной проблемы, чем рецептура, выработанная на основе общих данных.

Очень важная и многочисленная категория аномалий наследственной этиологии возникает независимо от какой-либо наследственной отягощенности родителей.

Несмотря на замечательные успехи терапии, далеко не потеряла значения проблема резус-несовместимости и АВ0-несовместимости родителей, которая тоже входит в компетенцию медико-генетической консультации. Наиболее существенным является то, что при гетерозиготности мужа по несовместимому фактору вероятность, что после ребенка с гемолитической желтухой родится здоровый ребенок, составляет 50%; если же муж гомозиготен, то вероятность гемолитической желтухи практически равна 100%.

Вторую крупную категорию этих болезней составляет группа конституциональных аномалий, вызываемых нерасхождением пары хромосом в гамете родителя. К ним относятся синдромы Дауна, Клайнфельтера, Шерешевского — Тернера — Бонневи — Ульриха и ряд других, еще не установленных синдромов.

Мы уже говорили, что вероятность болезни Дауна резко возрастает, если мать рожает ребенка в возрасте 35 лет и более (см. главу VIII). Можно утверждать, что в возрасте 35—40 лет существенно повышается вероятность спонтанного аборта уже вследствие одних нерасхождений хромосом.

Большое число аномалий наследственной этиологии возникает вне всякой наследственной отягощенности семьи или же эта отягощенность играет ничтожную роль. К этим болезням относится обширная группа конституциональных аномалий, вызываемых нерасхождением пары хромосом в гамете родителя.

Вне всякой наследственной отягощенности родителей возникает генотипически обусловленная гемолитическая желтуха плода и новорожденных в результате резус- или АВ0-несовместимости родителей. Несомненно, что подавляющее большинство детей, родившихся в браках между родственниками, не страдает наследственными дефектами. Но вероятность проявления у таких детей различных редких наследственных аномалий значительно повышена.

4. ПРОБЛЕМА РАСКРЫТИЯ ГЕТЕРОЗИГОТНОГО НОСИТЕЛЬСТВА И НАСЛЕДСТВЕННОГО ПРЕДРАСПОЛОЖЕНИЯ

Большинство генотипически резко неполноценных детей рождается не в браках между наследственно больными родителями, а в браках между совершенно здоровыми гетерозиготными носителями **одинаковых** рецессивных генов. Поэтому одной из важных задач медицинской генетики является разработка методов установления гетерозиготности по наиболее тяжелым рецессивным аномалиям. Наличие таких методов позволит заблаговременно установить высокую вероятность появления больного ребенка в браках некоторых типов или, наоборот, отсутствие опасности.

Практика медико-генетической консультации в зарубежных странах показывает, что констатация тяжелого наследственного дефекта в семье может приниматься совершенно пассивно, но может порождать и тревогу за судьбу потомства у многих родственников больного. Однако даже при самых тяжелых наследственных болезнях (обычно рецессивных) часть ближайших родственников больного не является гетерозиготными носителями, а вероятность гетерозиготности их брачных партнеров по тому же наследственному фактору очень невелика. Если же осуществим специфический тест на гетерозиготность, то он может либо окончательно снять тревогу, либо же своевременно сигнализировать об опасности.

В известном руководстве Дж. Ниля и У. Шэлла «Наследственность человека» (М., 1958, стр. 98—102) описаны возможные проявления 34 наследственных болезней у гетерозиготных носителей. Кратко указав эти проявления и отослав читателя к руководству за более подробными справками, мы уделим внимание новым успехам в этой области.

Гетерозиготность по гену афибриногенемии обнаруживается фибриногенопенией, по гену тяжелой аллергии — легкими аллергическими состояниями, эктодермальной дисплазии потовых желез — очень слабыми симптомами этого явления, анофтальмии — небольшими глазными яблоками, наследственной атаксии — проявлениями со стороны пирамидных путей, пигментному ретиниту — небольшими атипичными изменениями, по гену цветовой слепоты — небольшими дефектами цветового зрения, врожденному вывиху бедра — дефектом развития вертлужной впадины, сахарному диабету — пониженной толерантностью к глюкозе, миотонической дистрофии — катарактой, эпилепсии — отклонением в энцефалограмме, по гену атаксии Фридрейха — pes cavus и отсутствием сухожильных рефлексов, по гену подагры — повышенным содержанием мочевой кислоты в моче, гемофилии — увеличением времени свертывания крови, наследственной гемолитической желтухи — бессимптомным сфероцитозом, хрупкостью эритроцитов. Будущее развитие гентингтоновой хореи предвещается отклонениями в энцефалограмме, эссенциальная гипертония — скачком давления при холодовом прессорном тесте. Гетерозиготное носительство юношеской амавротической идиотии обнаруживается увеличенной частотой вакуолизированных лимфоцитов, Keratosis follicularis spinulosa — слабым фолликулярным кератозом, синдрома Лоуренса — Муна — Бидля — ожирением, скелетными аномалиями, изменениями сетчатки, болезни Моркио — низким ростом и укорочением средних фаланг пальцев, выраженная миопия — легкой миопией, овалоцитоза с гемолитическим синдромом — бессимптомным овалоцитозом, пернициозная анемия—ахлоргидрией, перонеальная атрофия — легкой перонеальной атрофией, болезнь Нимана — Пика — аномальной реакцией Роршаха, шизофрения—шизоидностью, сцепленная с полом гипохромная анемия — овалоцитозом, серповидноклеточная анемия — серповидноклеточностью, средиземноморская анемия — мишеневидностью эритроцитов, spina bifida aperta—скрытой spina bifida (occulta), гепатолентикулярная дегенерация — аминоацидурией, ксантоматоз — гиперхолестеринемией, пигментная ксеродерма—веснушчатостью.

Методы установления гетерозиготного носительства разрабатываются довольно успешно. Так, было установлено, что при гетерозиготном носительстве рецессивного гена акаталаземии активность каталазы крови существенно понижена.

С. Н. Давиденков показал, что в большом числе случаев гетерозиготное носительство аномалии нервной системы выражается в ряде побочных явлений. Очень большие перспективы в обнаружении гетерозиготов обещают дальнейшее применение тонкого хроматографического анализа и разработка серологических методов диагностики гетерозиготного носительства. По-видимому, мутантные гены или их продукты сохраняют серологическую индивидуальность и в гетерозиготном состоянии.

На I Международном медико-генетическом конгрессе в 1956 г. Картер и Симпкинс сообщили, что женщин, гетерозиготных по сцепленному с полом гену несахарного диабета, выявляют с помощью простой нагрузочной пробы на концентрацию. По мнению Хсиа, гетерозиготы с геном фенилпировиноградного слабоумия после фенилаланиновой нагрузки имеют повышенное против «контроля» содержание фенилаланина в плазме крови. Кодонис нашел, что здоровые носители доминантного гена метгемоглобинемийного цианоза имеют субклиническую метгемоглобинемию.

Гомозиготы по ювенильной амавротической идиотии при обычной окраске крови (Май — Грюнвальд — Гимза) имеют 5—56% вакуолизированных лимфоцитов. У гетерозиготов вакуолизировано 3—14% лимфоцитов. Следовательно, в случае отягощенности семьи, например, по амавротической идиотии можно, по-видимому, проверить гетерозиготность члена семьи по наличию или отсутствию вакуолизированных лимфоцитов в мазке крови. Отсутствие их в его мазке или в мазке лица, с которым он собирается вступить в брак, возможно, освободит обоих от опасений за потомство.

Как показывает Штерн (1960), концентрация хлоридов в поте 665 нормальных людей составляла в среднем 22,7 миллиэквивалентов хлорида, у 133 гетерозиготов по муковисцидозу — 38,3, у 259 гомозиготов—113.

Стернлиб и др. (Sternlieb et al., 1961), вводя перорально 2 мг C^{64} лицам с гепато-лентикулярной дегенерацией, их родителям и лицам здоровым, установили, что последующее измерение содержания C^{64} в крови позволяет выделить гетерозиготов, так как у них содержание радиоактивной меди оказалось значительно меньшим, чем у нормальных людей.

Шварц и др. (Schwarz et al., 1961) обнаружили, что у гомозиготов по галактоземии активность галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы совершенно или почти совершенно отсутствует, тогда как у гетерозиготов активность снижена на $^1/_3$ против нормы.

Рецессивная врожденная негемолитическая желтуха выявляется у гетерозиготов пониженным выделением глюкуронидсалицилата после нагрузки салицилатом натрия. Гетерозиготное носительство гена повышенной чувствительности к примахину (и фавизму) определяется по пониженному содержанию глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и малой устойчивости глютатиона эритроцитов; гетерозиготное носительство гликогеноза (болезни Гирке) — по пониженному содержанию фруктозо-6-фосфата в эритроцитах. Гетерозиготность по гипофосфатазии (аутосомно-рецессивному рахиту) обнаруживается у большей части носителей наличием фосфоэтаноламина в крови. У гетерозиготов по идиопатической гиперлипемии после пробного жирного завтрака и голодания сыворотка крови имеет мутный вид. Гетерозиготность по гену болезни Гоше устанавливается по наличию клеток Гоше в пунктате костного мозга. Сыворотка гетерозиготных носителей инфантильной амавротической идиотии повышенно окисляет п-фенилдиамин. У гетерозиготных носителей фенилкетонурии повышены уровень фенилаланина в крови после нагрузки фенилаланином, а также содержание оксифенилуксусной кислоты в моче. Сцепленный с полом рахит у гетерозиготных носительниц обнаруживается аномальным содержанием фосфора в крови. Последние успехи в обнаружении гетерозиготов см. Линневе (Linneweh H., 1962).

В настоящее время выявление гетерозиготного носительства посредством биохимических тестов производится за рубежом пока лишь у членов отягощенных семей скорее в порядке исследовательской работы, а не в интересах медико-генетического консультирования их. Но несомненно, что в ближайшие годы эти и новые тесты найдут прямое практическое применение. В ряде наследственных заболеваний тест, выявляющий гетерозиготное носительство, оказывает помощь и при ранней диагностике предрасположения.

Ранняя диагностика наследственного предрасположения к какому-либо заболеванию, в развитии которого могут сыграть большую роль внешние факторы, несомненно может иметь большое значение в профилактике болезни. Некоторые исследования, проведенные в Англии, показали, например, что гипертоническая болезнь значительно чаще развивается у шоферов автобусов, чем у кондукторов автобусов. Очевидно, определение специфических факторов, способствующих реализации унаследованного предрасположения к определенной болезни, и устранение этих факторов из жизни предрасположенных должны занять видное место в профилактике наследственных болезней. В качестве иллюстрации роли наследственной специфической реактивности можно указать на тяжелые приступы интермиттирующей порфирии после приема барбитуратов.

По данным Стехера (Stecher, 1957), суставной ревматизм является результатом стрептококковой инфекции у наследственно особо чувствительных лиц. Как указывает автор «развитие суставного ревматизма можно предотвращать ранней и решительной терапией всех стрептококковых инфекций антибиотиками. Это лечение нужно применять не ко всему населению, а лишь к больным суставным ревматизмом и к их близким родственникам».

Приведем еще два примера. Суксаметоний, анестезирующее средство, расслабляющее мышцы, обладает лишь кратковременным действием у подавляющего большинства людей. Но у некоторых лиц этот препарат может вызвать длительный и опасный паралич дыхательных мышц в силу индивидуально медленного распада суксаметония в организме и его слишком длительного действия. Индивидуальная чувствительность к суксаметонию обусловлена рецессивно наследующимся дефектом псевдохолинэстеразы.

В качестве примера наследования чрезвычайно ускоренной реакции на лекарства можно привести данные Прайс Эванса и др. (Price Evans et al., 1960) о быстроте обмена изониазида. Химическое исследование уровня изониазида в плазме через 6 часов после введения, проделанное у 287 человек из 53 семей, показало, что медленная инактивация неполно рецессивна по отношению к быстрой инактивации. Среди европейцев медленно инактивирующие лица, немногим более часты, чем быстро инактивирующие, тогда как у японцев медленная инактивация гораздо более часта. Однояйцевые близнецы оказались полностью конкордантными по темпам инактивации изониазида.

Медико-генетическая консультация в некоторых странах уже осуществляется с большой научной обоснованностью. Так, в Дании, стране с 4,5 млн. жителей, где работе благоприятствуют стабильность населения и охватывающая многие столетия документация, Институт генетики человека имеет полный реестр всех семей, имеющих серьезные наследственные заболевания. В ответ на запросы врачей этим институтом были выданы десятки тысяч индивидуальных брачных консультаций. Около 20 клинико-генетических консультирующих институтов имеется в США. Характерно, что в Дайтовском институте медико-генетической консультации наиболее частой темой запроса было наследование окраски кожи. Следующие места по частоте запросов последовательно занимали эпилепсия, кровное родство при браке, умственная дефективность и болезнь Дауна, шизофрения, заячья губа и волчья пасть, цвет глаз, близнецовость, резус-фактор и эритробластоз, рак, spina bifida и гидроцефалия, хорея Гентингтона, диабет, альбинизм, аллергии, гемофилия, установление отцовства, маниакально-депрессивный психоз, фиброцистическая болезнь, бесплодие.

Но особенно широкое распространение медико-генетическая консультация приобрела в Японии, где, по сообщению Комаи (T. Komai, 1957), имеется 800 консультационных центров.

5. ПРОБЛЕМА «НАСЛЕДСТВЕННОГО ВЫРОЖДЕНИЯ» И НЕКОТОРЫЕ ВИДЫ СОЦИАЛ-ДАРВИНИЗМА

Стремительный, всесторонний подъем общего уровня многих рас, народов и племен, сбросивших или сбрасывающих с себя иго колониализма и капитализма, лишил всякого намека на правдоподобие представления о наследственном превосходстве одних рас, наций или классов над другими. Но имеют распространение другие теории, внешне менее выраженно антинаучные и демагогичные.

По одной из этих теорий успехи медицины и социального благоустройства, ослабляя естественный отбор, должны привести к быстрому вырождению человечества. Эта теория рушится не только вследствие того что частота наследственных аномалий младенческого, детского, юношеского и зрелого возраста резко падает из-за снятия факторов, дробивших человечество на громадное число изолятов. Точные массовые измерения призывников, проведенные на протяжении столетия в Скандинавских странах, показали, что в результате улучшения условий жизни средний рост населения увеличился за этот срок почти на 10 см. Овладение ресурсами природы делает практически безвредными такие дефекты, в том числе и наследственные, которые в эволюционном прошлом были смертельно опасны (например, близорукость и т. д.). Существенно также, что, успешно освобождая человечество от болезней инфекционной, алиментарной и прочей экзогенной этиологии, медицина получает возможность уделять все большее внимание профилактике и лечению наследственных болезней. Как было показано выше, уже намечены вполне конкретные реальные пути разработки методов лечения очень большого числа наследственных болезней.

Другой, еще неизжитой «теорией» является социал-дарвинизм во всех его разновидностях. Можно ли сочетать представление о роли ненаправленного мутирования и разнонаправленного отбора в становлении и дифференциации свойств популяции и видов животных с данными генетики об отсутствии сколько-нибудь существенных наследственных различий в одаренности разных классов, наций, рас?

Дарвинистическое представление о том, что среда меняет наследственные свойства вида, популяций через посредство отбора, многогранно и творчески изменяющего наследственные свойства, ставит перед нами вопрос: почему же отбор, столь могущественный в природе и среди популяций человека, не создал наследственно закрепленное превосходство одних наций и классов над другими? Почему в ожесточенной борьбе, шедшей в частнособственническом обществе за захват богатств, не оказались наверху социальной лестницы самые талантливые и наследственно одаренные? Почему нации и классы не расположились по наследственной одаренности в виде социальной пирамиды с немногочисленными особо одаренными на вершине? Известны семьи, резко выделяющиеся своим выдающимся талантом, например семьи Баха, Эйлера, Бернулли, талантом наследственным. Почему же в наиболее состоятельные слои частнособственнического общества не проникли именно наиболее наследственно одаренные? Если, как ясно говорил Ф. Энгельс, перенос биологических закономерностей в социологию недопустим, если, как показывает опыт стран социализма, основной закон живой природы, закон естественного отбора, оказывается совершенно ложным при переносе в социологию, то все же необходимо конкретно выяснить, по каким причинам, почему оказывается несостоятельным применение закона естественного отбора к области отбора социального?

Если очень многие индивидуальные особенности наследуются, если биологический отбор действует на наследственные особенности человека, то каковы же взаимоотношения между естественным отбором и социальным отбором?

Очень четкий ответ на эти вопросы уже давно дали крупнейшие советские и зарубежные генетики: Меллер, Уайнстейн, Левит, Ардашников, Хогбен, Холден, Дальберг и многие другие. Здесь можно лишь кратко указать на принципиальное различие между естественным отбором и тем «отбором», который происходит при социальном расслоении. Социальный отбор идет вовсе не по особенностям, связанным с подлинной социальной или биологической ценностью. Так, в частновладельческом обществе громадное значение для социального подъема семьи или рода обычно имеет малодетность, которая ослабляет дробление наследуемого имущества или дает возможность обеспечить более высокий образовательный уровень потомству. Поэтому социальный отбор и подбор во все времена, начиная с рабовладельческого, неуклонно выдвигал малодетные семьи и единственных наследников, в особенности тех, которые подбирали себе в брачные партнеры тоже единственную наследницу, как это, например, показывает история многих феодальных родов. Важным фактором подъема по социальной лестнице в частнособственническом обществе является и получение полноценного образования, которое еще в недавнем прошлом, а за пределами стран социализма еще и теперь является преимущественным уделом состоятельных слоев. Нельзя не отметить, что в частнособственническом обществе для активного подъема по социальной лестнице обычно требовалось преобладание стяжательских наклонностей над всеми другими, в частности и чисто творческими.

Действительно, биография наиболее крупных деятелей науки и искусства свидетельствуют о том, что наиболее выдающимся ученым, художникам, музыкантам, изобретателям лишь редко удавалось удержаться на имущественной «высоте» в частнособственническом мире. Достаточно упомянуть о Рембрандте, Бетховене, Фультоне. Разумеется, еще более «печальна» в этом смысле судьба крупных ученых, деятелей искусства, не достигших известности.

Непонимание коренного различия между естественным отбором и социальным отбором в частнособственническом обществе, непонимание роли среды и генотипа в индивидуальном развитии привело к широкому признанию ламаркистской теории наследования приобретенных признаков, по которой основной движущей силой эволюции является не естественный отбор, а прямое наследование потомством тех индивидуальных изменений, которые возникают у родителей под влиянием тех или иных внешних факторов. Применительно к наследственности человека здесь особое значение имела теория унаследования условных рефлексов, поскольку именно выработка мощного комплекса условных рефлексов является одним из важнейших процессов индивидуального развития человека.

Следует отметить, что некоторые руководства по биологии описывают опыты одного из учеников И. П. Павлова Н. П. Студенцова, в которых обнаружилось, что потомству обученных мышей из поколения в поколение требовалось все меньшее число «уроков» для выработки условного рефлекса. Действительно, этот опыт вначале произвел на И. П. Павлова убедительное впечатление, но затем, проверяя его, И. П. Павлов обнаружил, что в ходе опытов Н. П. Студенцова быстро совершенствовалась методика обучения мышей и что при обучении мышей по этой улучшенной методике как потомство мышей, обучавшихся много поколений, так и мыши совершенно посторонние одинаково быстро вырабатывают условный рефлекс. К сожалению, эти результаты и письмо И. П. Павлова (см. «Известия» от 13/V 1927 г.), в котором он просил не причислять его к сторонникам теории унаследования условных рефлексов, мало известны.

Независимо от этих опытов на мышах человечество располагает гигантским материалом, свидетельствующим о ненаследовании приобретенных условных рефлексов, выработанных обучением. В прошлом многие народы и классы имели лишь малый доступ к образованию; если бы ламаркистская догма о наследовании условных рефлексов и обученности соответствовала действительности, то это плохо отразилось бы на наследственных способностях к образованию, как предсказывали в свое время ламаркисты (Мак Брайд и др.) по отношению к колониальным народам. Опыт народов Советского Союза достаточно ясно продемонстрировал отсутствие наследственной отсталости как у наций, так и у классов, столетиями порабощенных и лишенных доступа к образованию. Этот опыт достаточно опровергает ламаркистскую догму о прямом адекватном влиянии среды на наследственные свойства организма, в частности и догму о наследовании условных рефлексов.

Генетика вооружает нас принципами независимого комбинирования и наследования генов разных способностей, главенствующей роли условий среды и личной активности в развитии наиболее общественно ценных индивидуальных свойств, необходимости активного избрания жизненного пути в соответствии с индивидуальными способностями, принципами ненаследования условных рефлексов, коренного различия и разнонаправленности отбора естественного и отбора социального в частнособственническом обществе. Все эти принципы должны гораздо шире использоваться для окончательного разгрома различных теорий, используемых в оправдание колониального порабощения.

Наконец, генетика ясно показывает, что частота наследственных дефектов вопреки утверждениям расистов, социал-дарвинистов и других сторонников расслоения человечества на «высших» и «низших» резко повышается именно тогда, когда в обществе возникают и действуют различные факторы изоляции, когда в силу классовых, экономических, имущественных, религиозных, кастовых, профессиональных, национальных, расовых и любых других социальных факторов начинается и поддерживается дробление человечества на отдельные мелкие прослойки, группы и группки, изолированные в брачном отношении друг от друга.

ЛИТЕРАТУРА

Давиденков С. Н. Клинические лекции по нервным болезням Ленмедгиз, 1961, 1—359.

Коновалов Н. В. Лечение гепато-лентикулярной дегенерации тиоловыми препаратами. Неврологические проблемы. Медгиз, 1960, 133—139.

Терновский С. Д. Незаращение верхней губы (заячья губа) у детей и его оперативное лечение. 1952, 1—86.

Althoff W. Zur Genetik der Hirschsprungschen Krankheit. Ztschr menschl. Vererb.-u. Konstitutionslehre, 1962, **36**, 4, 314—340.

Barandun S. et al. Die Klinik des Antikörpermangelsyndroms. Helv. med. Acta, 1959 26, N 2, 163—203; N. 3/4, 203—367.

Cuendet J. F. Conseils génétiques. Rev. méd. Suisse romande, 1959, **79**, N 6, 355—368.

Donnel G. N. et al. The enzymatic expression of heterozygosity in families oi children with galactosemia. Pediatrics, 1960, **25**, N 4, 572—581.

Fajans S. S., Conn J. W. The early recognition of diabetes mellitus. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, **82**, N. 2, 208—218.

Gajdos A., Gajdos-Török M. The terapeutic effect of adenosine-5-monophosphoric acid in porphyria. Lancet, 1961, 22/VII, N 7195, 175—177.

Hakim S. A. E., Mijovie V., Walker J. Distribution of certain poppy- fumaria alkaloids and a possible link with the incidence of glaucoma. Nature, 1961, **189**, N. 4160, 198—201.

Hakim S. A. E., Mijovie V., Walker J. Experimental transmission of sanguinarine in milk: detection of a metabolic product. Nature, 1961, **189**, N 4760, 201--204.

Heredity counseling. New York., 1959, 1—112.

Hitzig W. H., Willi H. Hereditäre lympho-plasmocytäre Dysgenesie (Alymphocytose mit Agammaglobulinämie). Schweiz. med. Wschr., 1961, **91**, N 52, 1625—1633.

Howel-Evans A. W,. Kitchin F. D. Taste threshold for P. T. C in thyroid disease. Heredity, 1958, **12**, Pt. 1, 144.

Hsia D. Y. Y. Recent advances in biochemical detection of hetero, zygous carriers in hereditary diseases. Metabolism, 1960, **9**, N 4. 301—315.

Jepson E. M. Hypercholesterolaemic xanthomatosis. Treatment with a corn-oil diet. Brit. med. J., 1961, 25/III, N 5229, 847—853.

Klingman W. O. Treatment of heredodegenerative disorders. A continuing challenge to neurology. Neurology, 1958, **8**, N 8, 633—639.

Lenz W. Medizinische Genetik. Stuttgart, 1961, 1—197.

Linneweh H. Fortuhritte in der Erkennung heterozygoter Merkmalsträger bei erblchen Enzymopathien. Klin. Wochenschr, 1962, 40, N 11, 553—558.

Lyon R. L. Drug treatment of Huntingtons chorea. Brit. med. J., 1962, 12/V, N 5288, 1308—1310.

McKendrick T. Sweat sodium levels in normal subjects in fibrocystic patients and their relatives, and in chronic bronchitic patients. Lancet, 1962, 27/1, N 7222, 183—186.

Moncrieff A., Wilkinson R. H. Further experiences of phenylketonuria Brit. med. J., 1961, 18/III, N 5228, 763—767.

Mori K. Studies on heredity factors in congenital dislocation of the hip. Rentgenological screening of parents of diseased children. Fukushima med. J., 1959, 9, N. 2, 207.

Mosier H. D. Sporadic goitrous cretinism. California med., 1959, 90, N 1, 32—36.

Price Evans D. A et al. Genetic control of isoniasid metabolism in man. Brit. med. J., 1960, 13/IX, N. 5197, 485—491.

Reed S. C. Counseling in medical genetics. Philadelphia—L., 1955, 1—268.

Scheinberg J. H., Sternlieb I. The long term management of hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). Am. J. Med., 1960, VIII, 29, N 2, 316—333,

Schwarz V. et al. A study of the genetics of galactosaemia. Annals of Human Genetics, 1961, XII, 25, N 3, 179—186.

Sorsby A. Clinical genetics. London, 1953, 1—603,

Stecher R. M. Heredity of the joint diseases. Acta Gen. Stat. Med., 1957, N 2, 141—144.

Sternlieb G. et al. Detection of the heterozygous carrier of the Wilson's disease gene. J. clin. Invest., 1961, 40, 4, 707—715.

Walshe J. M., Cummings J. ed. Wilson's disease: some current concepts. Oxford, 1961, 1—292.

Woodruff M. F. A. et al. Transplantation of a kidney from an identical twin. Lancet, 1961, 10/VI, N 7189, 1245—1249.

Zondek H., Leszynsky H. E., Stein J. A. Reversibility of an inherited metabolic block (inborn error of metabolism). Nature, 1960, .187, N 4736, 515—516.

ГЛАВА XI

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

1. ФОНД ПРОГЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И ТЕМПЫ РАЗМНОЖЕНИЯ КЛЕТКИ

Чрезвычайно широкая экспериментальная разработка проблемы канцерогенеза установила очень большое число фактов, связанных с проблемой опухолеобразования. Однако именно это обилие данных привело к такому состоянию, когда остро ощущается потребность в объединяющих теориях и рабочих гипотезах. Стало постепенно выясняться, что, хотя унаследованное предрасположение играет действительно решающую роль в этиологии лишь немногих злокачественных опухолей, к тому же очень редких [см. например, Дуглас и др. (Douglas et al., 1959)], в возникновении огромного большинства опухолей важное значение имеют какие-то очень стойкие наследственные изменения клеток сомы, порождающие преобразование нормальной клетки в раковую.

Однако мутационная теория в ее первоначальной, совершенно абстрактной форме не удовлетворяла онкологов и была сильно поколеблена открытием вирусного канцерогенеза. Ниже будет изложена генетическая концепция рака, опирающаяся на достаточный фактический материал и доступная экспериментальной проверке.

Для понимания механизмов канцерогенеза большое значение имеет сходство химической структуры ДНК у животных и вирусов и то обстоятельство, что разные гены отличаются друг от друга лишь числом и чередованием четырех кодирующих элементов, образуемых сахаром и фосфатом с присоединенным к нему аденином, гуанином или цитозином и тимином (или урацилом).

Столь же фундаментальное значение для понимания механизмов канцерогенеза (и лучевой болезни) имеет тот факт, что яйцеклетка вступает в развитие не только с большим запасом различных питательных веществ, но и с огромным запасом материнской ДНК, несомненно деградировавшей до уровня этих основных кодирующих элементов. Механизмы обеспечения яйцеклетки запасами этих прогенных веществ, нуклеотидов, различны на разных уровнях филогенеза, но так или иначе эти механизмы выполняют свою роль, освобождая развивающийся эмбрион от длительных интеркинетических интервалов, необходимых для синтеза ДНК. В ясной форме эти аппараты выступают у некоторых насекомых, у которых созревающая яйцеклетка окружена большим числом (15—20 и более) так называемых клеток-кормилиц. В этих клетках-кормилицах происходит большое число эндомитозов — делений ядра, не сопровождающихся делением клетки. В результате десятка и более таких эндомитозов клетка-кормилица становится обладателем ядра, число хромосом и содержание ДНК в котором в 1000 и более раз превышает число хромосом и содержание ДНК обычной клетки. При созревании яйцеклетки все клетки-кормилицы передают ей свое содержимое и в результате реципиентка становится обладательницей такого запаса нуклеотидных веществ, которого должно хватить соответственно на десятки тысяч митозов [Пайнтер и Рейндорп (Painter, Reindorp, 1939); Бир (Bier, 1958)].

Если в прошлом наличием запасов материнского хромосомного вещества в яйцеклетке объясняли матроклинный тип первых этапов развития гибридного зародыша, то после открытия существования нуклеотидного кода наследственной информации, после появления теории Уотсона—Крика этому аппарату накопления ДНК, передаваемой яйцеклетке, нужно придавать совсем иное значение (В. П. Эфроимсон, 1960).

Несомненно, что ДНК клеток-кормилиц перед ее использованием клетками дробления деградирует до прогенного уровня. В противном случае поступившие со спермием отцовские гены не смогли бы использовать материнские нуклеотиды для своего аутосинтеза или же этот синтез привел бы к полной утрате индивидуальности отцовских хромосом и генов, тонущих среди огромного количества материнских полинуклеотидов.

Если обильное снабжение яйцеклетки нуклеотидами обеспечивается у насекомых аппаратом многократных эндомитозов, то у птиц, например, оно происходит вследствие растворения в протоплазме яйца огромных количеств ядерных эритроцитов.

Значение этих процессов для быстрого развития эмбриона с его огромной частотой митозов очевидно. До тех пор, пока все нуклеотиды дочерней хромосомы не синтезировались, не расположились вдоль матрицы материнской хромосомы и не объединились в дочернюю структуру, клетка не может приступить к делению. Ряд расчетов показал, что упорядоченное расположение нуклеотидов вдоль длинной интерфазной хромосомы может происходить очень быстро, как и само объединение, тогда как для синтеза нуклеотидов требуется много времени. Следовательно, синтез исходных прогенных элементов, нуклеотидов, является одним из основных факторов, определяющих длительность интеркинетической стадии. Действительно, создание специальных аппаратов, снабжающих яйцеклетку готовым и обильным фондом нуклеотидов, ясно свидетельствует, что наличие всех других веществ еще не обеспечивает быстрых темпов митоза. Четырехбуквенный материнский набор рассыпается и шрифты используются для новых наборов, копирующих запись и отцовского, и материнского набора. Наличие огромного запаса букв и является основной причиной скорости размножения копирующих наборов, или, иначе говоря, той материальной базой, которая обусловливает быстроту деления, а следовательно, и «молодость» яйцеклетки. Т. о. ограниченность фондов предшественников ДНК является одним из факторов, регулирующих размножение соматических клеток, как об этом свидетельствует создание на всех этапах эволюционного развития специальных механизмов, обеспечивающих яйцеклетку этими дефицитными веществами.

2. СОМАТИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ, ОТБОР КЛЕТОК И БИОХИМИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Механизмы, которые ограничивают размножение соматической клетки, по-видимому, чрезвычайно разнородны и разнообразны. Однако некоторые особенности этих механизмов следует рассмотреть.

Чрезвычайная дифференцированность ферментов соматических клеток позволяет им извлекать лишь ничтожную долю из общего запаса питательных веществ организма и самой клетки для синтеза незаменимых клеточных структур. В силу несоответствия ферментов соматической клетки веществам среды соматическая клетка может испытывать своеобразный голод посреди изобилия, а это обстоятельство, по-видимому, и регулирует размножение клеток. Однако это равновесие между клеткой и субстратом может быть нарушено, если клетка приобретет мутационным путем способность к более скорому аутосинтезу, в котором центральное место занимает синтез ДНК.

Стойкость основных свойств опухолевой клетки, в частности при метастазировании, при ведении в культуре или путем трансплантации, показывает, что злокачественный биохимизм клетки является наследственно обусловленным.

О том, что эти наследственные изменения соматических клеток имеют мутационный характер, убедительно свидетельствует канцерогенное действие любых мутагенов, радиационных и химических.

Нормальная клетка, превращаясь в раковую, должна приобрести наследственную способность к ускоренному размножению, так как без наследственного сокращения интермитотического интервала клетка не в состоянии образовать опухоль.

Из изложенного очевидно, что поскольку темпы синтеза ДНК являются существенным тормозом для быстрого деления клетки, опухолевая клетка должна как-то освобождаться от этого ограничения. Действительно, ряд исследований показал, что в опухолевых клетках блокирован катаболизм пуринов и пиримидинов. Таким образом, опухолевая клетка использует для синтеза ДНК те вещества, которые из нормальной клетки выходят в качестве продуктов распада. Представления о такой блокаде катаболизма пуринов и пиримидинов в раковой клетке и их вторичном использовании для синтеза ДНК, развиваемые Ламиранде (Lamirande, 1958), Беннетом и Смизерсом (Bennet, Smithers, 1958), были подтверждены Уилером и Александером (Wheeler, Alexander, 1961). Как и в исходных опытах, блокада обусловливалась недостатком активности ксантиноксидазы.

Однако уже элементарное сопоставление порядков частоты мутирования индивидуальных генов в клетке сомы ($N \cdot 10^{-5}$), числа клеток организма ($N \cdot 10^{15}$) и частоты реального преобразования какой-либо одной из этих клеток в раковую ($2 \cdot 10^{-1}$), говорит о невозможности преобразования соматической клетки в раковую в результате одноактного мутирования. Зависимости, удерживающие размножение любой клетки в рамках, безопасных для организма, очевидно, стали в ходе эволюции столь сложными и многочисленными, что для автономизации размножения клетки требуется целая серия мутаций. При этом сама ступенчатость процесса канцерогенизации свидетельствует о том, что этот процесс слагается из этапов мутирования, размножения мутантной клетки, нового мутирования в пределах клона, пролиферирования дважды мутировавшей ткани, возникновения в одной из дважды мутировавших клеток третьей мутации и т. д. Лишь более быстрые темпы размножения дают возможность мутантной клетке сомы накопить в своем потомстве достаточно многочисленный ряд различных автономизирующих мутаций.

Мутационная теория канцерогенеза потеряла свою умозрительность не только в силу обнаружения аномальности хромосомного комплекса опухолевых клеток, но гл. обр. в результате постоянства обнаружения одной, строго определенной мутации в лейкоцитах периферической крови при хроническом миелолейкозе. Поскольку эта мутация (делеция длинного плеча малой акроцентрической хромосомы № 21) могла возникнуть лишь в единичной кровотворной клетке, то лишь благодаря ускоренному размножению потомство мутантной клетки могло вытеснять нормальные кровотворные клетки.

Как установлено многочисленными наблюдениями [(Бейки и др. (Baikie et al., 1960)], этот тип мутации действительно характерен для хронического миелолейкоза. Так, Ноуэл и Хенгерфорд (Nowell, Hungerford, 1961) обнаружили у девяти из обследованных больных с хронической миелолейкемией характерный дефект хромосомы. Характерные хромосомные аберрации обнаружены при многих лейкозах и плотных опухолях.

Если для клеток хронического миелолейкоза характерно наличие делеции плеча хромосомы № 21, то, по данным Сандберга и др. (Sandberg et al., 1961), клетки при других лейкозах имеют очень высокую частоту анеуплоидии. Однако уже сопоставление числа кровотворных лимфоидных клеток и частоты мутирования показывает, что делеции плеча хромосомы № 21, характерные для хронического миелолейкоза, не могут не возникать многократно в одном организме, в особенности если он подвергался облучению; лишь в очень редких случаях такая мутантная клетка становится лейкозогенной. Очевидно, и здесь возникновение определенной мутации является необходимым, но вовсе не единственным фактором злокачественности.

Если соматическая мутация, блокирующая катаболизм вещества и облегчающая его вторичное использование клеткой, дает некоторое сокращение межмитотического интервала, то в ткани, пролиферирующей в результате регенеративных или физиологических процессов, или под действием гормонов, мутантная клетка через некоторое число поколений превратится в клон, в многочисленную популяцию клеток. Только в достаточно многочисленной популяции клеток вероятна следующая мутация блокады катаболизма пуринов или пиримидинов. Эта цепь — мутирование — избирательная пролиферация — образование первичного мутантного клона — возникновение второй мутации — образование вторичного клона и последующих клонов — объясняет множество фактов канцерогенеза.

Представление о роли соматических мутаций в канцерогенезе нередко опровергалось на основании данных об образовании опухолей в гормонально зависящих тканях в результате нарушения гормонального равновесия.

Экспериментальные данные, на первый взгляд опровергающие мутационную теорию канцерогенеза, привел Каплан (Kaplan, 1959). Общее облучение вызывает у многих линий мышей лимфосаркомы зобной железы, однако частота их возникновения очень сильно меняется в зависимости от эндокринных факторов и резко снижается при экранировании селезенки либо бедра, или инъекции изологического костного мозга. Наиболее убедительным доказательством немутагенного механизма индукции канцерогенеза Каплан считает развитие этих опухолей в необлученной зобной железе, имплантированной подкожно облученным животным, поскольку опухоль развивается из необлученных клеток, попавших в облученный организм. Но трансплантация необлученной зобной железы в облученный организм приводит к тому, что на клетки трансплантата ложится вся лейкопоэтическая активность организма. Таким образом, создаются условия, позволяющие клеткам, мутировавшим в направлении частичной автономизации, образовать обширные популяции клеток. Действительно, экранирование кровотворной ткани реципиента (костного мозга, селезенки), освобождающее клетки необлученной донорской зобной железы от кровотворной пролиферации, тормозит и индукцию злокачественности.

В качестве другого аргумента против мутационной теории выдвигалось отсутствие мутагенного действия у различных канцерогенов, как и отсутствие канцерогенного действия у некоторых мутагенных веществ. Но это опровергает мутационную теорию канцерогенеза лишь в ее узком понимании. Дело в том, что даже сильнейшие мутагенные воздействия не могут вызвать канцерогенез, если за мутагенезом не следует отбор мутантных клеток по признаку ускоренного размножения; канцерогены и травматические воздействия могут действовать именно на этап избирательного размножения. Что касается злокачественных опухолей в гормонально-контролируемых тканях, то нарушение гормонального равновесия меняет темпы размножения клеток тех тканей, в которых впоследствии возникает раковая опухоль. В условиях циклического разрастания и отмирания клеток неизбежно усиливаются те процессы отбора, в условиях которого одна из клеток, мутировавших в направлении ускорения темпов размножения, может дать более многочисленное потомство, чем другие клетки. Лишь при образовании мутантного клона, численность клеток которого превышает критическую, в нем могут с достаточной вероятностью возникнуть новые мутации, ведущие к еще большей автономизации размножения.

Таким образом, многоступенчатая мутационная теория канцерогенеза никоим образом не отвергает, а, наоборот, предусматривает и предполагает большую роль в канцерогенезе не только и не столько мутагенных факторов, сколько тех факторов, стимулирующих размножение клеток, которые могут способствовать размножению клеток какого-либо клона. Несомненно, и это подтверждается многочисленными гистологическими данными, что естественная смерть застигает организм в таком состоянии, когда во многих органах можно найти участки ткани, проделавшие какой-то путь в направлении к канцерогенезации. Но в подавляющем большинстве случаев эти клоны оказываются тупиками, которые еще очень далеки от подлинной злокачественности. Доказательством этого является, в частности, весьма большая длительность латентного периода, который отделяет облучение от канцерогенизации; даже при огромных дозах одновременное возникновение в одной и той же клетке 3—4 канцерогенизирующих мутаций оказывается невозможным.

Поскольку вопросы радиационного канцерогенеза подробно освещены Фриц-Ниггли (Радиобиология, ее основы и достижения, 1961, стр. 250—272, в частности в табл. 43, 44, 45) и другими авторами, здесь будут приведены лишь некоторые данные.

Развитие лейкозов у подвергшихся действию радиации в Хиросиме и после облучения по поводу анкилозирующего спондилита довольно убедительно свидетельствует о прямой и даже линейной зависимости между дозой и частотой болезни. Приблизительно линейно возрастает и частота плотных раковых опухолей у жителей Хиросимы (Г. Охо, 1959), но лишь после более длительного латентного периода.

Сходные данные [Эптон (Upton, 1961)] о линейной зависимости частоты канцерогенеза от дозы удалось при особых условиях получить и на некоторых канцерогенах. Однако это имеет место преимущественно при малых дозах мутагена и в тех случаях, когда между воздействием и канцерогенезом проходит очень длительный период, т. е. в условиях свободного сочетания дополнительных факторов. Если же разовые дозы превышают оптимальные, то наблюдается плато.

С позиции теории многоэтапного мутирования причины возникновения плато очевидны. Даже при максимальных дозах возникновение сразу двух автономизирующих мутаций в одной клетке маловероятно, но вероятность появления дважды мутантной клетки может резко повыситься в том случае, если клетки, в которых возникли одиночные мутации, имеют время для образования (в результате частично автономизированного размножения) более или менее многочисленных клонов. Поэтому фракционированное облучение при достаточных интервалах между облучениями должно давать гораздо более сильный эффект, чем разовое. Этот вывод можно подкрепить множеством экспериментальных данных, но здесь и в дальнейшем будут приведены лишь отдельные случаи. Так, частота возникновения лимфосарком зобной железы у мышей резко повышается при фракционированном облучении по сравнению с однократным. В опытах Ривьера и др. (Riviere et al., 1960) после однократного облучения хомячков дозами по 300 и 600 р через 8—10 месяцев опухоли возникли лишь у единичных животных, тогда как после фракционированного облучения (150 р×4) с промежутками в неделю опухоли появились у 6 из 20 подопытных хомячков. Как и в случае облучения, химические канцерогены оказались гораздо более эффективными при фракционированном воздействии [Хюпер (Hueper, 1961)].

Усиление синтеза ДНК не является единственной особенностью раковой клетки — общеизвестно, что для опухолевой клетки характерен и анаэробный гликолиз. Однако, как отмечает Гаушка (Hauschka, 1961), биохимия раковой клетки не определяет точно природу решающего биохимического повреждения. При характерной для клетки многочисленности и взаимозаменяемости путей синтеза вполне понятно разнообразие изменения этих путей, и нет ничего удивительного в том, что они в различных опухолях оказываются разными.

Переход к злокачественности в конечном счете обусловлен эффектом генома и совершенно очевидно, что лишь наследственные изменения биохимизма клетки могут вызвать ее необратимое стойкое изменение.

Что касается сложности и разнообразия биохимических изменений, обнаруживаемых в различных опухолевых тканях, то трудно было бы ждать однообразия, так как разные опухоли обязаны своим происхождением различным автономизирующим мутациям, возникавшим в разной последовательности и разными путями, приводившими к ускорению аутосинтеза и учащению делений клетки. Поскольку лишь усиление синтеза ДНК позволяет клетке размножаться быстрее нормальных соседей, только наследственное усиление синтеза ДНК, сверх нормы для клеток ткани данной категории, позволит клетке образовать многочисленный клон-популяцию, без чего невозможны последующие этапы канцерогенизирующего мутирования и отбора по темпам размножения. Уже невозможно сомневаться в том, что в сложившейся раковой клетке идут мощные процессы отбора на злокачественность, несомненна и роль отбора в начальных стадиях малигнизации. Но для последовательной наследственной перестройки необходимы вызываемая мутациями наследственная гетерогенность обширной популяции, размножение одной из мутаций под действием отбора, возникновение и размножение на основе отбора следующей мутации и т. д., причем одним из основных условий возникновения мутации является достаточная многочисленность популяции.

3. МЕХАНИЗМ ВИРУСНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА И ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С СОМАТИЧЕСКИМ МУТИРОВАНИЕМ

Излагаемые представления, по которым в основе канцерогенеза лежит последовательное накопление под действием отбора соматических мутаций, блокирующих катаболизм пуринов и пиримидинов и вызывающих их вторичное использование для построения дочерних хромосом, вполне гармонируют с данными о канцерогенном действии вирусов.

К настоящему времени накоплен огромный материал по онкогенным вирусам животных (см., например, Л. А. Зильбер, Учение о вирусах, 1956, глава XII, стр. 227—264, Зильбер Л. А., Абелев Г. И., Вирусология и иммунология рака, 1962), но из-за отсутствия экспериментальных данных вопрос о роли вирусов в канцерогенезе человека долгое время оставался открытым.

Очень обширные и любопытные данные по вирусной этиологии лейкозов получены Бергольцем (1959, 1960), Граффи и многими другими исследователями. Так, в опытах А. И. Агеенко (1961) экстракты ткани людей, погибших от острого гемоцитобластоза, будучи введены новорожденным мышам, вызывали у них через $17^1/_2$ месяцев значительное число лейкозов и ретикулозов. Хотя в опытах Грейса и Миранда (Grace, Mirand, 1960) прививки экстрактов 47 различных опухолей человека мышам вызывали опухоли (главным образом аденокарциномы молочной железы) преимущественно в тех случаях, когда в качестве донора использовалась ткань лейкозного больного, роль вируса в опухолях человека становится все более вероятной.

Обнаружение бесклеточных факторов лейкоза у человека стало лишь первым шагом в этом направлении. Тулан и ее сотрудники (H. W. Toolan et. al., 1960) обнаружили, что бесклеточные экстракты восьми разных опухолей человека, инъецированные новорожденным хомячкам, вызывали у них характерные остеолитические уродства. Бесклеточные экстракты тканей этих хомячков, как выяснилось, содержали вирусный фактор, вызывающий это же уродство при перевивке другим молодым хомякам. Этот вирус, имеющий диаметр около 300 А [Чендра, Тулан (Chandra, Toolan, 1961)], возможно, играет существенную роль в канцерогенезе у человека. Аргументация против вирусной природы бесклеточных факторов перевиваемых опухолей (И. М. Нейман, 1961) опровергается совокупностью данных о вирусном канцерогенезе. Однако и здесь решение подсказывается данными о единстве биохимического строения основного кода генетической информации у живых существ.

Ускорение размножения соматической клетки животного, происходя на основе наличия или синтеза дополнительных единиц генетического кода, т. е. нуклеотидов, может иметь место и при появлении в клетке нового аппарата синтеза этих веществ в виде вируса. Действительно, у растений, животных, микробов и вирусов те прогенные вещества, из которых слагаются гены и хромосомы, по существу идентичны[1], и, как было указано выше, в эмбриональных клетках для создания копий генов и хромосом отцовского типа используются гены и хромосомы материнского организма, распавшиеся в яйцеклетке до прогенных единиц.

Обычные вирусы синтезируют свою РНК или ДНК из веществ пораженной клетки; клеточный синтез оказывается как бы подчиненным вирусной матрице. Вирусы лизогенные не мешают собственным синтезам клетки. Канцерогенное действие вирусов свидетельствует о возможности третьей формы сосуществования вируса и клетки, когда вирус оказывается подчиненным клетке в том отношении, что синтезируемая вирусом РНК или ДНК, фрагментируясь до прогенной стадии, используется клеткой для ускоренного синтеза своей ДНК.

---

[1] Данные о переходе веществ РНК и ДНК и о метаболизме урацила свидетельствуют, что в качестве предшественников для построения ДНК используются не только пурины и пиримидины, непосредственно входящие в ДНК, но и в результате его обмена — урацил

Об использовании делящейся клеткой веществ вируса для построения своей ДНК свидетельствует замечательный факт обнаружения лишь ничтожных количеств вируса Шопа именно в опухолевых клетках кролика (где вирус должен усиленно разрушаться с использованием продуктов его распада на построение хромосом клетки) и присутствия большого количества вируса именно в клетках не размножающихся, кератогиалиновых. В этом отношении интерес представляют данные Фогт и Дульбекко (M. Vogt, Dulbecco, 1960) о заражении однослойных культур клеток мышиных эмбрионов и хомячков мощным вирусом полиомы. После длительного периода отбора среди клеток наступало сильное уменьшение количества вируса, за которым следовала стадия значительного ускорения роста клеток и их малигнизации.

Благодаря тождественности трех из четырех или даже всех четырех, т. е. всех элементарных единиц, слагающих генетический код вируса и генетический код клетки млекопитающего, внутриклеточный вирус может играть для клетки роль того же поставщика прогенных элементов, какую для яйцеклетки играют питающие клетки матери, а для соматических клеток взрослого организма — кровотворная система.

Способность использовать синтезируемые вирусом нуклеиновые кислоты, по-видимому, может автономизировать клетку, освобождая ее от тех многообразнейших ограничений в темпах синтеза ДНК, и, следовательно, размножения, которые налагаются на каждую клетку системами организма.

Не исключено, что большинство биохимически изученных опухолей имеет вирусную этиологию, поэтому в настоящее время невозможно решить вопрос, в какой мере блокада катаболизма пуринов и пиримидинов в опухолевой клетке и их вторичное использование для синтеза клеточного ДНК осуществляются под действием соответствующих биохимических мутаций клетки, в какой мере — вследствие наличия канцерогенизирующего вируса. Но даже в случае явно канцерогенного вируса решающую роль играет генотип клетки-реципиента. Об этом свидетельствует не только и не столько чрезвычайно разная восприимчивость различных линий мышей к онкогенному вирусу, сколько тот факт, что даже у самых восприимчивых линий при воздействии наиболее активного вируса спустя многие месяцы лишь одна из бесчисленных клеток организма и лишь один из почти столь же многочисленных клонов становится родоначальником опухолевой ткани.

Канцерогенные вирусы широко распространены у животных. Поэтому естественный отбор на устойчивость к канцерогенным вирусам и соматическим мутациям не мог не вести к созданию таких генотипических систем, которые крайне затрудняли гибельное для организма автономное размножение соматических клеток при проникновении канцерогенного вируса или при возникновении соматических мутаций.

В результате этого стабилизирующего отбора у ныне живущих организмов, даже при наличии канцерогенного вируса (например, фактора молока у мышей), опухоль развивается лишь у особей определенного генотипа, притом спустя длительное время и лишь в единичных клетках из многомиллиардной популяции клеток соответствующего органа, иными словами, лишь в той клетке, в которой произошла цепь мутаций, способствующих канцерогенезу.

О роли отбора среди организмов в создании этой системы, между прочим, свидетельствует тот факт, что злокачественные опухоли, как правило, развиваются с большой частотой у любых видов животных и у человека лишь в том возрасте, когда прекращается и размножение, и забота о потомстве, следовательно, в том возрасте, когда выживание уже не поддерживается отбором.

Сложившиеся под действием отбора наследственные системы, регулирующие размножение клеток, по-видимому, столь прочны, что лишь к пожилому возрасту расшатываются соматическими мутациями настолько, что новые соматические мутации или проникновение вируса оказываются способными вызвать злокачественное размножение.

Возможно, в типичных случаях (исключениями являются остроинфекционные онкогенные вирусы, к которым относятся вирус саркомы Рауса, куриного лейкоза и отчасти вирус полиомы) вирусное опухолеобразование происходит в результате «выбора» вирусом организма соответствующего генотипа и в нем — клетки с соответствующим подбором мутаций, который может происходить, например, в клетках тканей с гормонально регулируемым размножением.

Приведем отдельные примеры. Как известно, у 94% всех размножающихся самок высокораковой линии C3H в возрасте 7—8 месяцев развивается опухоль молочной железы. Размножающиеся самки, лишенные фактора молока, все же дают эти опухоли довольно часто (38%), правда, в более старом возрасте, тогда как у бесфакторных девственных самок, у которых пролиферация клеток молочных желез была подавлена, опухоли развились лишь у 2% [Хестон (Heston, 1958)].

В этом отношении очень убедительны опыты Лоу и Доу (Lawe, Dawe, 1960). Оказалось, что ни вирус полиомы, ни общее рентгеновское облучение порознь не смогли вызвать опухолеобразование у мышей линии 3 Hf/Bi Zw на протяжении последующих 17 месяцев наблюдения. Но если вирус вводили после облучения, то после долгого латентного периода у 43,8% мышей развивались опухоли околоушной железы.

Можно привести множество аналогичных примеров. В опытах Иокоро и др. (K. Yokoro et al., 1961) маммотропный гормон очень усиливал канцерогенное действие ионизирующих излучений на ткани молочной железы.

В настоящее время можно только в самой общей форме определить соотносительную роль мутагенеза, вирусов, гормональных факторов и канцерогенов в развитии опухолей. Для определения количественной роли каждого фактора в развитии опухолей разных тканей у животных потребуются обширные опыты комбинированного воздействия вирусом, гормоном, канцерогеном при разных интервалах между воздействиями.

Объединяя общей гипотезой данные онкологии, следует рассмотреть, в какой мере она соответствует основным экспериментальным данным. Представление, по которому в основе канцерогенеза лежит утилизация катаболических веществ нормальной клетки для синтеза дополнительных прогенных единиц, объясняет длительную безуспешность огромного числа опытов получения химических соединений, подавляющих биосинтез раковых клеток, но не подавляющих при этом размножения кроветворных клеток, усиленно синтезирующих ДНК. Подчинение вирусного синтеза синтезу клеточному подтверждается тем фактом, что опухолевая клетка продолжает сохранять множество свойств и зависимостей клетки исходной. Сохранение этих свойств у раковой клетки обусловливает трудность получения и клиническую неприменимость антител, специфичных к клетке именно как к раковой[1]. Представление, по которому взаимодействие канцерогенного вируса с опухолевой клеткой происходит не путем включения вируса, наподобие профага, в хромосому клетки и не путем свободного размножения вируса, а путем подчинения вируса клетке, более подробно развито в работах В. П. Эфроимсона (1960, 1961). Следующие факты подтверждают это представление.

1. Крайне малая инфекционность большинства онкогенных вирусов.

2. Определение характера опухоли не столько вирусом, сколько пораженной тканью.

3. Сохранение опухолевой клеткой многих особенностей исходной ткани, например морфологических, биохимических, антигенных, а также и эндокринных зависимостей (это в совокупности свидетельствует о том, что биосинтезы в системе вирус—клетка подчинены клетке, а не наоборот).

4. Необнаружение вируса в пролиферирующих опухолевых клетках, например в опухоли Шопа [Меллорс (Mellors, 1958)].

5. Способность самых различных вирусов вызывать опухоли, в том числе и таких вирусов, как вакцинные, оспенные и некоторые инфекционные (Н. П. Мазуренко и Н. И. Нагорная, 1957), активируя латентный вирус.

Чрезвычайная разнородность опухолеродных вирусов говорит о том, что канцерогенность обусловлена самыми общими особенностями вирусов, а такой особенностью является внутриклеточный синтез нуклеиновых кислот, дефицитность которых в клетке привела в ходе эволюции к созданию различных систем обеспечения яйцеклетки ДНК, доставляемой извне.

---

[1] Антитела, возникающие при гомотрансплантации опухолей, линиеспецифичны или индивидуально специфичны, но не строго онкоспецифичны и поэтому не имеют отношения к проблеме.

Пункт четвертый можно иллюстрировать, например, данными Дульбекко (Dulbecco, 1961) о заражении вирусом полиомы однослойных культур клеток хомячка. Клетки, зараженные вирусом полиомы, вначале освобождают вирус, а затем ни вирус, ни вирусная инфекция ДНК из них не извлекается, хотя клетки и сохраняют злокачественность. В исследованиях Винкура и Сакса (Wincour, Sax, 1960) вирус полиомы, исчезнувший из индуцированных им первичных опухолей, вновь появлялся в клетках при их перенесении в культуру in vitro. Разумеется, появление исчезнувшего вируса можно объяснить его сохранением в инактивной форме профага и последующей индукцией. Но это предположение игнорирует ту автономизирующую размножение клетки функцию опухолеродного вируса, который он выполняет.

Изложенное представление о механизме канцерогенного действия вируса-автономизатора можно проверить путем введения в культуральную среду с клетками вирусной опухоли сильно меченной H^3-тимидином ДНК изологического вируса. В случае правильности изложенной концепции клетки будут усиленно включать ДНК изологического вируса в свои хромосомы. Поскольку при наличии в клетке двух разных вирусов между ними наблюдаются интерференционные взаимодействия, поскольку взаимодействия должны проходить по реакциям синтеза нуклеиновых кислот, становятся понятными и чрезвычайно многообещающими явления лизиса опухолей под влиянием экспериментально вводимых вирусов.

Случайные явления мутационной или вирусной блокады катаболизма пуринов не могут создавать фонд четырех типов прогенных веществ именно в тех соотношениях, в которых они имеются в нормальном хромосомном комплексе; отсюда понятны явления нестойкости и изменчивости числа хромосом в опухолевых клетках. Но гипоплоидность или гиперплоидность по отдельным хромосомам гораздо легче переносится клетками тетраплоидными, чем диплоидными, понятна поэтому закономерная полиплоидизация хромосомного комплекса клетки в ходе отбора на злокачественность.

Таким образом, данные генетики о единстве тех компонентов, из которых слагается наследственный аппарат вируса и животного, данные о значении запаса прогенных веществ для темпов деления эмбриональных клеток, о темпах, роли и взаимоотношениях мутирования соматических клеток, их пролиферирования и отбора соматических мутаций позволяют объединить в единой теории канцерогенеза противоречивые факты эндокринологии, биохомии, радиобиологии, генетики и вирусологии рака.

ЛИТЕРАТУРА

Агеенко А. И. Лейкозы, вызванные у крыс экстрактами из лейкозных тканей человека. Вопросы онкологии, 1961, 7, № 2, 9—19.

Бергольц В. М. Экспериментальное изучение этиологии лейкозов у человека. Проблемы гематологии, 1959, 4, № 1, 16—28.

Бергольц В. М. О вирусной этиологии лейкозов человека. М., 1960, 1—188.

Сборник «Вопросы этиологии и патогенеза опухолей». Изд. АМН, М., 1957, 1—245.

Зильбер Л. А. Учение о вирусах. Медгиз, М., 1956, 1—316.

Зильбер Л. А. Об изучении эпидемиологии раковых заболеваний. ЖМЭИ, 1961, 5, № 1, 14—22.

Зильбер Л. А., Абелев Г. И. Вирусология и иммунология рака. Медгиз, М., 1962, 1—455.

Мазуренко Н. П., Нагорная Н. И. Возникновение лейкозов у мышей низкораковой линии СС57 после введения вируса осповакцины. В сб. «Вопросы этиологии и патогенеза опухолей». М., 1957, 197—203.

Нейман И. М. Основы теоретической онкологии. Медгиз, М., 1961, 1—342.

Фриц-Ниггли Х. Радиобиология, ее основы и достижения. Атомиздат, М., 1961, 1—368.

Эфроимсон В. П. Анализ некоторых основных механизмов иммунитета лучевой болезни и канцерогенеза. Бюллетень Московского общества испытателей природы. Отд. биологии, 1960, 65, № 6, 109—128.

Эфроимсон В. П. Анализ управляющих механизмов канцерогенеза. Проблемы кибернетики, 1961, в. 5, 217—243.

Baikie A. G. et al. A possible specific chromosome abnormality in human chronic myeloid leukaemia. Nature, 1960, 188, N 4757, 1165—1166.

Bennet L. L., Smithers D. Comparison of the in vivo utilization of purine nucleosides and nucleotides by tumors and normal tissues. Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 1958, **2**, N 4, 279—280.

Bier K. Beziehungen zwischen Wachstumsgeschwindigkeit, endometaphasischer Konstitution und der Bilding von Riesenchromosomen in den Nährzellen von Calliphora. Ztschr. Natur. Forsch., 1958, Ser. B, **13**, N 2, 85—93.

Chandra S., Toolan H. W. Electron microscopy of the H-1 virus. The morphology of the virus and a possible vitus-host relationship. J. Nat. Cancer Inst., 1961, **27**, N 5, 1405—1415.

Douglas P. et al. Cancer in families. A study of the relatives of 200 breast cancer probands. Cambridge (Mass.), 1959.

Dulbecco R. Viral carcinogenesis. Cancer Res., 1961, **21**, N 8, 975—980.

Grace J. T., Mirand E. A. Experimental approaches of the association of viruses to human cancer. Quart. Rev. Pediatr., 1960, 15, N. 3, 150—160.

Hauschka T. S. The chromosomes in ontogeny and oncogeny. Cancer Res., 1961, 21, N 8, 957—974.

Heston W. E. Mammary tumours in agent-free mice. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1958, 71, N 6, 930—949.

Hueper W. C. Environmental carcinogenesis and cancers. Cancer Res., 1961, 21, N 7, 842—857.

Hungerford D. A., Nowell P. C. Chromosome studies in human leukemia. I. Acute leukemia in children. J. Nat. Cancer Inst., 1961, 27, N 5, 983—1012.

Kaplan H. S. Some implications of indirect induction mechanisms in carcinogenesis. Cancer Res., 1959, IX, 19, N 8, 791—803.

Lamirande G. de et al. Purine-metabolizing enzymes in normal rat liver and Novikoff hepatoma. Cancer Res., 1958, 18, N 8, 952—958.

Lawe L. W., Dawe C. J. Influence of total body X-irradiation on tumor induction by parotid tumor agent in adult mice. Proc. Soc exp. Biol. Med., 1960, 105 N 2, 414—419.

Mellors R. C. Viruces, genes, and cancer. Federation Proceedings, 1958, 17, N 2, 714—723.

Nowell P. C., Hungerford D. A. Chromosome studies in human leukemia. II. Chronic granulocytic leukemia. J. Nat. Cancer Inst., 1961, 27, N 5, 1013—1021.

Охо Г. Статистика смертности от злокачественных новообразований среди лиц, подвергшихся действию радиации при атомном взрыве. J. Hiroshima Med. Assoc., 1959, 12, N 11—12, 1018—1019, Яп. яз., см. Реферативный журнал «Биология», 1961, N 20, М. 104.

Painter T. S., Reindorf K. C. Endomitosis in the nurse cells of the ovary of Drosophila melanogaster. Chromosoma, 1939, 1, N 3, 276—283.

Riviere M. R. et al. Tumeurs observées chez le hamster aprés irradiation générale au moyen des rayons X. Bull. Assoc. franc. etude cancer, 1960, 47, N 4, 542—556.

Sandberg A. A. et al. The in vivo chromosome constitutions of marrow from 34 human leukemias and 60 nonleukemic controls. Cancer Res., 1961, 21, N 5, 678—689.

Toolan H. W. et al. An unidentified, filtrable agent isolated from transplanted human tumors. Proc. Nat. Acad. Sci. (USA), 1960, 46, N 9, 1256—1258.

Upton A. G. The dose-response relation in radiation-induced cancer. Cancer Research, 1961, 21, N 6, 717—729.

Vogt M., Dulbecco R. Virus-cell interaction with a tumor producing virus. Proc. Nat. Acad. Sci., 1960, 46, N 3. 365—370.

Wheeler G. P., Alexander J. A. Searches for exploitable biochemical differences between normal and cancer cells. VIII. Catabolism of purines and purine nucleotides by sonicates. Cancer Res.. 1961, 21, N 3, 407—421.

Wincour E., Sax L. Cell-virus interactions with the polyoma virus. II. Studies on the nature of the interaction in tumor cells. Virology, 1960. 13, N 2, 207—226.

Yokoro K. et al. Induction of mammotropic pituitary tumors by X-rays in rats and mice: the role of mammotropes in develpoment of mammary tumors. Cancer Res., 1961, 21, N 2, 178—186.

ГЛАВА XII

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

1. ЗНАЧЕНИЕ ПОРАЖЕНИЯ НА ЯДЕРНОМ И КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ

Для понимания процессов, лежащих в основе развития сложнейших проявлений лучевой болезни, важное значение имеют те опыты, которые уже давно четко установили решающую роль поражения ядра и хромосом клетки в последующей клеточной гибели.

Прекрасное доказательство мутационной природы радиационного поражения дал Б. Л. Астауров, установивший, что яйцо шелкопряда, облученное большими дозами ионизирующих излучений, неизбежно гибнет при нормальном оплодотворении, но способно дать нормальную особь, если его облученное ядро инактивируется температурой и последующее развитие происходит под управлением двух слившихся спермиев. Таким образом, облучение цитоплазмы не влияет или почти не влияет на последующее развитие, а монопольную роль в радиационной смерти играет облучение ядра яйца, если только это ядро принимает участие в последующем развитии.

В последующих опытах В. А. Струнников (1960) показал, что даже облучение яйца дозой порядка 1 500 000 р, т. е. тысячекратно превышающей летальное, оказывается безвредным, если облученное женское ядро выключено и развитие идет андрогенетически (т. е. за счет двух проникших спермиев).

Аналогичные данные о безвредности облучения протоплазмы большими дозами радиации получила Уайтинг (Whiting, 1946).

По существу такие же результаты имел Ульрих (Ulrich, 1956), облучая яйца дрозофилы с экранированным ядром. Зона ядра оказалась на два порядка более радиационно чувствительной, чем безъядерная зона.

Мунро в опытах с микропучками α-лучей установил, что попадания уже одной α-частицы в хромосому достаточно для гибели клетки, тогда как даже миллион частиц, проходя через цитоплазму, не вызывает гибели клеток.

Такое резкое различие в последствиях облучения ядра и хромосом, с одной стороны, и цитоплазмы — с другой, уже достаточно ясно свидетельствует о том, что в радиационном поражении клетки решающую роль играет поражение ее наследственного аппарата. Важное значение здесь имеют, однако, не точечные мутации, а разрывы хромосом. Оказалось, что разорванные попаданием кванта энергии или активного радикала куски хромосом проявляют тенденцию к заживлению путем воссоединения разорванных кусков. Но при наличии не одного, а нескольких разрывов часто сливаются вместе не соответствующие друг другу разорванные концы. В результате образуются ацентрические и дицентрические хромосомы. Таким образом, в облученной клетке даже после возникновения нескольких разрывов сохраняется полный набор генов. Но если клетка начнет делиться, то ацентрические фрагменты теряются, а дицентрические хромосомы вследствие действия на такую хромосому двух нитей веретена разрываются, и к каждому полюсу отходят аберрантные хромосомы. В результате клетки, благополучно существовавшие значительный промежуток времени после облучения, после деления погибают.

Очень убедительны исследования Болдуина и Солтхауза (Baldwin, Salthause, 1959) над облученным кровососущим клопом Rhodnius prolixus. У этого насекомого деления клеток, предшествующие линьке, происходят в эпидермисе куколки только после кровососания. Лучевое поражение эпидермального слоя остается скрытым на протяжении долгого времени у голодного клопа, но после кровососания, когда возобновляются деления клеток, латентное поражение проявляется в форме видимого лучевого ожога.

Попытки отыскать радиационно-чувствительные элементы вне хромосом не привели к успеху. Так, оказалось [Эррера (Errera, 1960)], что митохондрии, по-видимому, не повреждаются облучением in vitro, как не повреждаются и микросомы.

Далее обнаружили, что клетка имеет весьма различную радиационную чувствительность на разных стадиях своего цикла и в период деления ее чувствительность возрастает почти на порядок по сравнению со стадией покоя.

Эти данные чрезвычайно важны для понимания тех эффектов, которые вызывают ионизирующие лучи, проходя через организм. Радиационное поражение клетки осуществляется главным образом не путем непосредственного изменения гена или хромосомы вследствие самого акта ионизации, но в результате миграции активных радикалов, обладающих свойствами перекисей, поэтому радиационная чувствительность клетки определяется не только той стадией (интеркинеза или деления), на которой ее застигает облучение, не только тем, предстоит ли ей интенсивное деление в будущем, но и ее физико-химическим строением, например отсутствием или наличием ферментов или структур, обезвреживающих активные радикалы. Отсутствием каталазы, в частности, объясняется поражение роговицы, тогда как, наоборот, наличие каталазы во многих случаях обусловливает радиорезистентность других тканей. Так, Кризи (Creasey, 1960), изучая радиационную чувствительность и активность ферментов печени, почки, мозга, селезенки, зобной железы, лимфатических узлов крысы и кролика, обнаружил, что в ядрах нечувствительных тканей каталаза была гораздо более активной, чем в чувствительных тканях.

Вольф (Wolf, 1960) нашел, что воссоединение разорванных хромосом, играющее столь важную роль в восстановлении клетки после облучения, тормозится всеми ингибиторами клеточного дыхания и образования АТФ. Таким образом, радиационная чувствительность клетки, ткани, органа, организма зависит от очень большого числа переменных величин.

Весьма важные механизмы лучевого поражения раскрыты при изучении действия так называемых защитных веществ — цистеамина, цистеина и др., введение которых в организм ослабляет вредное действие ионизирующих излучений. Наблюдения показали, что эти вещества защищают наследственные факторы от поражения, притом именно на клеточном уровне. Так, Люнинг и др. (Lunning, 1961) в опытах на мышах-самцах, получавших инъекции цистеамина и дозы 300 или 600 р, а затем скрещивавшихся с необлученными самками, установил, что цистеамин снижает частоту возникновения доминантнолетальных мутаций в половых клетках самцов.

Клеточный механизм действия был обнаружен также в опытах Элиаса (Elias, 1961) на кишечной палочке. Наконец Пак (Pyck, 1959) пришел к выводу, что защитные вещества сходным образом действуют на организм в целом и на размножение отдельных клеток in vitro. Кислородный эффект в отношении всего организма животного параллелен действию кислорода на выживание одиночных клеток.

Белиль (Beliles, 1959) показал, что цистеин защищает именно на клеточном уровне. Но поскольку защита на клеточном уровне означает, прежде всего, защиту хромосомного комплекса клетки, очевидно, что защитный эффект цистеина по отношению к организму в целом обусловлен защитой от повреждения наследственного аппарата огромного числа клеток, через которые проходят лучи, от их вредного действия. Для экспериментального анализа механизма лучевого поражения на уровне организма было применено много различных методов исследования.

2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЛУЧЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНИЗМА

Остертаг и Меллер (Ostertag, Muller, 1959), исследуя различные сложные линии дрозофилы, установили, что основной причиной радиационной смерти является вызванная разрывами утрата хромосом или их частей. В частности, это было обнаружено сравнительным исследованием частоты радиационной гибели особей из нормальных линий и линий с кольцевой Х-хромосомой, которая восстанавливает разрыв труднее, чем нормальная хромосома.

Большое число исследований было посвящено изучению сравнительной радиационной чувствительности диплоидных и полиплоидных организмов. Очевидно, генные мутации в клетках сомы почти не могут проявляться у триплоидных или тетраплоидных организмов, и если бы радиационная гибель диплоидной клетки обусловливалась мутированием индивидуальных генов, то полиплоидные организмы оказались бы гораздо более радиорезистентными, чем диплоидные. Но обширные опыты показали, что полиплоидные организмы и клетки не всегда значительно более резистентны, чем диплоиды и даже гаплоиды.

Это показывает, что генные мутации играют второстепенную роль в радиационном поражении, тогда как меньшая вредность утраты или избытка участка хромосомы у полиплоида по сравнению с диплоидом частично уравновешивается тем, что в богатом хромосомами полиплоидном ядре имеется больше поражаемых мишеней. Кроме того, у полиплоидов резко возрастают шансы на возникновение не одного, а нескольких разрывов хромосом в клетке и, следовательно, на неправильные воссоединения. Однако, как правило, полиплоидные организмы и клетки оказались значительно более радиорезистентными, чем диплоидные.

Так, изучая действие излучений на диплоидные и гиперплоидные клетки человека в культуре тканей, Пак (1960) обнаружил, что уже дозы в 20—40 р вызывают в среднем один разрыв хромосомы в диплоидной клетке. Эти разрывы, если они единичны в клетке, легко и бесследно заживляются с реституцией исходной хромосомы, но если в клетке произошло несколько разрывов хромосом, то образуются ненормальные рекомбинации типа дицентрических и ацентрических хромосом. Гиперплоидные клетки гибнут лишь в результате многократных разрывов и значительно устойчивее диплоидных.

Все эти данные указывают на то, что лучевое поражение организма происходит на уровне клеток, вернее обусловливается поражением их хромосом. Наиболее чувствительны к ионизирующему излучению те клетки, которые застигнуты облучением во время митоза, причем само поражение сильнее всего сказывается на клетках, часто делящихся, в которых разрывы хромосом гораздо чаще приводят к утратам значительных количеств генного вещества, чем в клетках покоящихся. Но если генетическое поражение клеток действительно играет главную роль в лучевом поражении организма в целом, то сильнее всего при прочих равных условиях должны поражаться ткани и органы, состоящие из часто делящихся клеток. Действительно, при изучении гистологии органов взрослых животных, получивших большие дозы ионизирующих излучений, было установлено, что у них сильнее всего поражены те ткани, в которых быстрее идет деление клеток. Такими органами являются костный мозг, семенники и клетки крипт кишечника, тогда как нервные клетки взрослых животных, в которых митозы почти отсутствуют, оказались очень устойчивыми к облучению. Вопреки некоторым сообщениям, что в первичном механизме лучевой болезни большую роль играет поражение центральной нервной системы, Клементе и др. (Clemente et al., 1958) отмечают большую устойчивость центральной нервной системы к облучению, что соответствует большой редкости митозов в нервной ткани взрослых людей.

Изучая причины гибели мышей, облученных сверхлетальными дозами (1000—10 000 р) и павших почти независимо от величины дозы через 3—5 дней, Квастлер (Quastler, 1956) показал, что основной причиной является денудация тонкого кишечника в результате блокады образования жизнеспособных клеток в генеративной зоне эпителия кишечника. Неделящиеся клетки эпителия кишечника устойчивы к облучению, но отмирают естественной смертью; отсутствие сменяющих клеток приводит к самоперевариванию, утрате воды и электролитов, к чему вследствие прохождения бактерий из кишечника в кровоток может присоединиться бактериемия. Опыты экранирования разных органов на самых различных животных показали, что наиболее сильный защитный эффект дает экранирование участков костномозговой ткани, а также кишечника.

Повышенная радиационно-генетическая чувствительность клеток, находящихся в стадии митоза, и клеток тканей с повышенной митотической активностью в огромной мере определяет развитие клиники лучевого поражения, а понимание управляющей роли генетического аппарата указывает пути к ослаблению и лечению лучевого поражения.

В соответствии с данными радиационной цитогенетики о радиочувствительности клеток и тканей разного типа летальные и сублетальные облучения вызывают массовую гибель клеток, застигнутых на любых стадиях митоза, и гибель быстро размножающихся тканей. Гибнут кроветворные клетки костного мозга, крипты эпителия кишечника, что после нормального сбрасывания старых эпителиальных клеток кишечника приводит к развитию кишечного синдрома.

В итоге гибели часто делящихся лейкопоэтических клеток развивается лейкопения. Гибель мегакариоцитов вызывает тромбоцитопению, а падение числа эритроцитов обусловлено в некоторой мере кровотечениями (падением свертываемости крови вследствие тромбоцитопении и выделения больших количеств гепарина клетками печени). Пострадиационный распад эритроцитов является опосредствованным процессом, вызванным изменением стенок сосудов. Падение иммунных реакций объясняется гибелью клеток, продуцирующих антитела, а появление лучевых антигенов — массовым распадом клеток.

Вытеснение мутантных клеток нормальными очень ясно проявляется в том, что с некоторого порога дальнейшее повышение дозы облучения мышей может не сказываться на частоте доминантных летальных мутаций, обнаруживаемых у потомства. Разумеется, повышение дозы увеличивает число мутаций, возникающих в половых клетках, но в силу того, что пораженные клетки гибнут и замещаются непораженными [Лангердорф и Лангендорф (Langerdorf, Langendorf, 1957)], при больших дозах кривая зависимости эффекта от дозы становится горизонтальной.

Способность высших организмов выдерживать фракционированные или хронические суммарные дозы облучения, во много раз превышающие дозы летальные при разовом облучении, обусловлена тем, что в первом случае в организме всегда имеются непораженные клетки, сохранившие способность к размножению, потомство которых вытесняет и заменяет промутировавшие клетки.

Воспалительные явления обусловлены массовой гибелью клеток и реакцией организма на эту гибель. Так, Брюс и Барклай (Bruce, Barclay, 1960) в опытах рентгеновского облучения уха у кроликов, получавших кортизон, установили, что воспаление является следствием дегенерации облученных клеток и может быть подавлено кортизоном.

Наконец, важным доказательством того, что лучевая болезнь обусловливается именно первичным поражением хромосомных наследственных элементов размножающихся соматических клеток, а не первичным поражением ферментативных систем организма, самой крови и т. д., являются опыты Пеллерена с сотрудниками (Pellerin et al., 1960). Сконструировав специальный аппарат для постоянного пропускания крови через резервуар, находящийся вне организма и позволяющий облучить всю циркулирующую кровь большими дозами радиации, эти исследователи обнаружили, что при облучении всей периферической крови массивными дозами (до 400 000 и даже

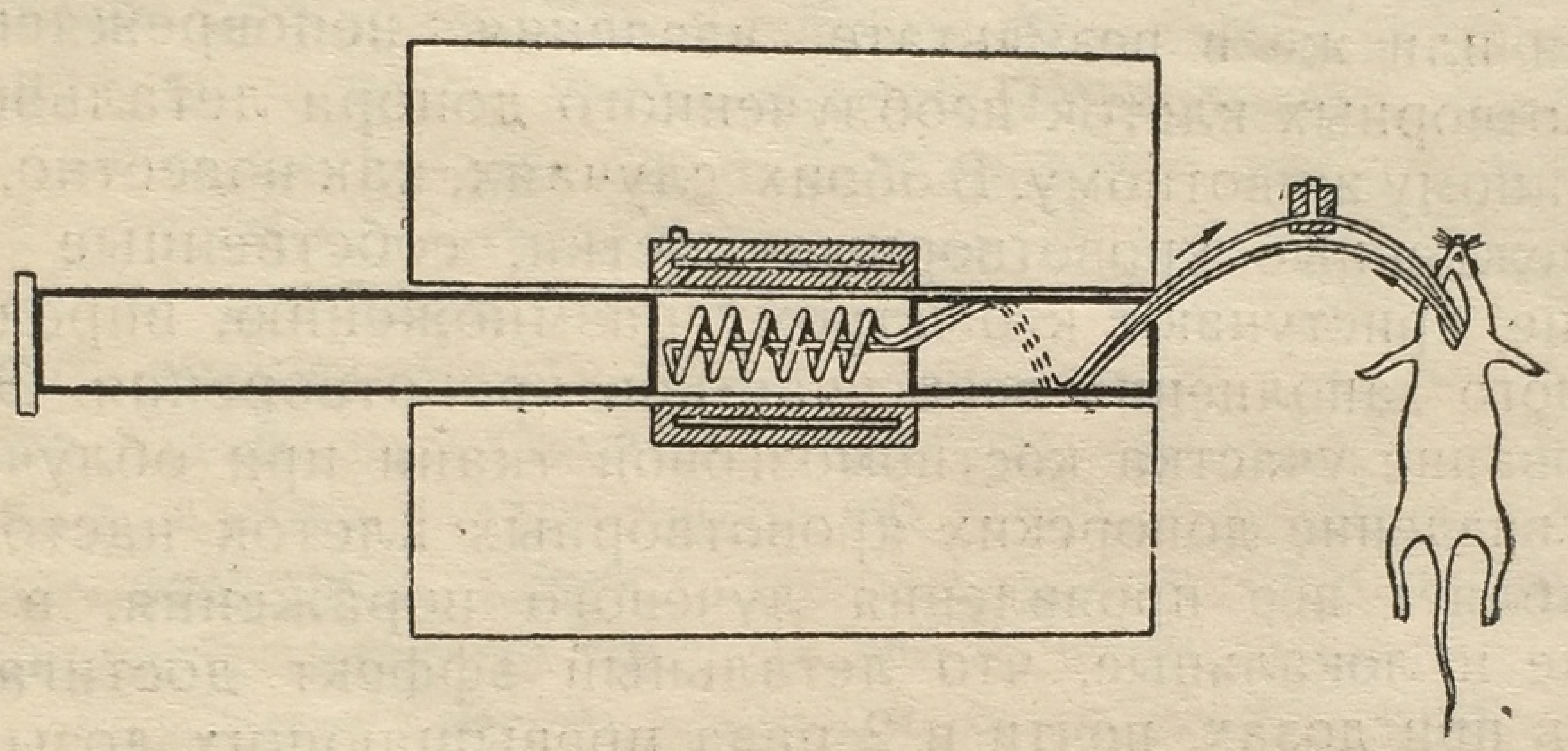


Рис. 56. Схема опыта группы Пеллерена по экстракорпоральному облучению крови крыс большими дозами ионизирующих излучений (по Пеллерену и др.).

до 700 000 р) не наблюдается существенных нарушений функции (рис. 56). Если Б. Л. Астауров и В. А. Струнников показали на клеточном уровне, что лучевое поражение даже в дозах, тысячекратно превышающих смертельные, остается без существенных последствий, если только ядро клетки выведено из-под воздействия лучей, то опыт Пеллерена по существу показывает, что лучевое поражение не возникает при сильнейшем облучении всей внутренней среды организма, если от облучения укрыты его ткани и органы.

Таким образом, основные симптомы лучевого поражения обусловлены поражением гигантского количества ядер клеток, которое приводит к поражению клеток и тканей. Последствия массовой гибели клеток чрезвычайно многообразны, и в настоящее время только намечаются те причинные связи, которые ведут от хромосомально-клеточного уровня поражения к чрезвычайно сложной картине поражения организма в целом. Однако генетическая теория лучевого поражения позволяет уже теперь понять основные механизмы лучевой болезни.

3. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕПАРАЦИИ

Пониманию лучевой болезни как процесса, в основном первично обусловленного массовым мутированием клеток сомы под действием облучения, на первый взгляд противостоит сильнейшее ослабление симптомов в случае экранирования части кровотворной ткани при облучении или же в результате введения неповрежденных кровотворных клеток необлученного донора летально облученному животному. В обоих случаях, как известно, неповрежденные кровотворные клетки, собственные или чужие, приступают к быстрому размножению, впредь до полного заполнения всех участков кровотворения. Экранирование участка костномозговой ткани при облучении или введение донорских кровотворных клеток настолько ослабляет все проявления лучевого поражения, в том числе и локальные, что летальный эффект достигается лишь при дозах, почти в 2 раза превышающих дозы, летальные при неэкранировании участка кровотворной ткани или в случае, если донорские кровотворные клетки не вводились в облученный организм. Эти факты длительно препятствовали пониманию мутационной природы лучевой болезни, ибо введение кровотворных клеток, разумеется, не может излечивать мутантные клетки крипт кишечника и других органов, разрушаемых облучением.

Но цитогенетический анализ показал, что при малых и умеренных облучениях процент клеток с хромосомными аберрациями вскоре начинает падать в силу того, что клетки с неповрежденным хромосомным комплексом, размножаясь быстрее пораженных, вытесняют и заменяют их. Для быстрого темпа размножения клеток (как было показано на примере эмбриональных клеток) необходимы большие запасы прогенных предшественников ДНК. Простой подсчет показывает, что сублетальные и летальные облучения лишают клетки сомы основного источника этих предшественников. Костный мозг, первым погибающий под влиянием массовых радиационных мутаций, наряду с общеизвестной кровотворной функцией выполняет и другую.

При продолжительности жизни эритроцита 120 дней, при общем объеме крови у человека около 4 л и наличии в 1 мм^3 крови 5 000 000 эритроцитов для поддержания уровня эритроцитов в крови костный мозг вырабатывает ежедневно около $2 \cdot 10^{11}$ эритроцитов. При созревании эритрона ядра клеток выбрасываются в кровоток, в который, следовательно, ежедневно поступает 1 г ДНК. Таким образом, костный мозг играет для клеток сомы ту же роль поставщика элементарных прогенных веществ, какую играют питающие клетки по отношению к яйцеклеткам.

Гибель кровотворных клеток в результате облучения означает не только прекращение образования форменных элементов крови, но и прекращение поступления в общий кровоток значительных количеств дериватов ядерной ДНК, которые при нормальном функционировании костного мозга обеспечивают возможность нормального синтеза ДНК в уцелевших клетках облученного организма, т. е. тех клеток, которые должны своим размножением заменить клетки, поврежденные облучением.

Представление об именно такой роли ДНК костного мозга подтверждается данными о положительном действии при лучевой болезни инъекций веществ, богатых ДНК. Таким образом, понимание основных механизмов лучевой болезни определяет некоторые пути ослабления и лечения лучевого поражения.

ЛИТЕРАТУРА

Астауров Б. Л. Прямое доказательство ядерной природы биологического эффекта Х-лучей и независимости конечных последствий рентгенизации от первичных изменений цитоплазмы. Журнал общей биологии, 1947, 8, № 6, 421—441.

Астауров Б. Л. Дифференциальный эффект радиационных повреждений ядра и цитоплазмы как следствие их функциональной специфичности. Бюллетень Московского общества испытателей природы, 1958, **63**, № 1, 35—50

Зарецкая Ю. М. и др. Трансплантация костного мозга при лучевых поражениях (литературный обзор). Вестник АМН, 1960, **15**, № 2, 63—72.

Струнников В. А. Относительный эффект первичных радиационных повреждений ядра и цитоплазмы половых клеток тутового шелкопряда. Цитология, 1960, **2**, № 5, 573—680.

Эфроимсон В. П. Управляющие механизмы лучевой болезни. Проблемы кибернетики. 1961. 6. 183—205.

Baldwin W. F., Salthouse T. N. Latent radiation damage and synchronous cell division in the epidermis of an insect. I. Nonreversible effects leading to local radiation burns. II. Reversible effects in burn repair. Radiation Res., 1959, **10**, N 4, 387—399.

Baldwin W. E. Latent radiation damage and synchronous cell division in the epidermis of an insect. III. Spontaneous reversal of effects leading to delay during mitosis. Radiation Res., 1961, **14**, N 4, 426—431.

Beliles R. P. Influence of cysteine on the intestinal epithelium of X-irradiated rats. J. Nat. Cancer Inst., 1959, **22**, N 6, 1045—1053.

Bruce W. K., Barclay W. R. The suppression by cortisone of the acute local radiation reaction in the rabbit ear. Radiation Res., 1960, VI, **13**, N 1, 168—184.

Clemente C. D., Yamazaki J., Bennet S., McFall R., Maynard E. H. Effects of radiation on the brain. Proc. Internat. Conf. on the Peaceful Uses of Atomic Energy, 1958, **22**, 282—286.

Çreasy W. A. The enzymic composition of nuclei isolated from radiosensitive and non-sensitive tissues with special reference to catalase activity. Biochem. J., 1960, X, **77**, N 1, 5—12.

Elias C. A. The x-ray sensitivity of Escherichia coli in the presence of p-mercaptoethylamine. Radiation Res., 1961, **15**, N 5, 632—640.

Errera M. Cellular radiation effects. Am. Natur., 1960, 1—11, **94**, N 874, 111—128.

Handford S. W., Johnson P. W. The small intestine in acute radiation death in the dog. Radiation Res., 1961, **15**, N 6, 734—744.

Luning K. G. et al. The protective effect of cysteamine against genetic damages by x-rays in spermatozoa from mice. Radiation Res., 1961, **14**, N 6, 813—818.

Ostertag W., Muller H. Genetic basis of somatic damage produced by radiation. Science, 1959, 20/XI, **130**, N 3386, 1422—1423.

Pellerin P., Remy M. L., Becheriot T. Irradiation exclusive du sang circulant par des doses massives de rayonnement chez le rat. C. r. Acad. sci., 1960, **250**, N 25, 4208—4209.

Puck T. T. Quantitative studies on mammalian cells in vitro. Am. Natur. 1960, 1/I, **94**, N 874, 95—109.

Puck T. T. The action of radiation on mammalian cells. Am. Natur., 1960, **94**, N 874, 95—109.

Quastler H. Nature of intestinal radiation death. Radiation Res., 1956, N 4, 303—320.

Ulrich H. Die Strahlenempfindlichkeit vom Zellkern im Plasma und die indirekte mutagene Wirkung der Strahlen. Verhandl. dtsch. zool. Ges., Hamburg, 1956, 150—152.

Whiting A. R. Motherless males from irradiated eggs. Science, 1946, **103**, N 2669, 219—220.

Wolf Sh. Radiation studies on the nature of chromosome breakage. Am. Natur., 1960, **94**, N 874, 85—109.

ЛИТЕРАТУРА К ПРЕДИСЛОВИЮ

Genetic mechanismus in human disease. Chromosomal aberrations. Springfield, 1961, 1—592.

Horner F. A. et al. Termination of dietary treatment of phenylketonuria. New Engl. J. Med., 1962, 266, N. 2, 79—81.

Hungerford D. A., Nowell P. C. Chromosome studies in leukemia, I, II, III, IV. J. National Cancer Institute, 1961, 27, N 5, 983—1012, 1013—1021; 1962, 29, N 3, 545—565, N 5, 911—932.

Klebanov D. Hunger und psychische Erregungen als Ovar-und Keimschädigungen. Geburtsh. Frauenheilk., 1948, 8, N 12, 812—819.

Linneweh F. Erbliche Stoffwechselkrankheiten. München—Berlin, 1962, I—620.

Mannick J. A., Egdahl K. H. Ribonucleic acid in „transformation“ of lymphoid cells. Science, 1962, 37, N 3534, 976—977.

Prader A. Die Klinik der häufigsten chromosomalen Störungen. Helvetia Med. Acta., 1962, 29, N 5/6, 403—419.

Raphael T., Show M. W. Chromosome studies in shizophrenia. J. Amer. Med. Assoc., 1963, 183, N 12, 1022—1028.

Stanbury J. B. et al. The metabolic basis of inherited disease. N. Y.—Toronto—L., 1960, I—1477.

Treatment of phenylketonuria. Brit. Men. J., 1963, 29, 6, N 5347, 1691—1697.

Wiesli B. Vergleich des phänotypischen und zellmorphologischen Geschlechtes bei 3023 Neugeborenen. Acta Anat., 1962, 51, N 4, 377—383.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие III

Глава 1. История развития и основные положения современной генетики 3

1. Закон расщепления Менделя (1 : 1) — один из фундаментальных законов наследственности 3
2. Закон независимого расщепления различных пар наследственных задатков 6
3. Повторное открытие законов Менделя 10
4. Установление роли хромосом как носителей генов . 19
5. Раскрытие хромосомного механизма определения пола и линейности расположения генов 21
6. Открытие радиационного и химического мутагенеза . 27
7. Зарождение биохимической генетики 31
8. Проникновение в тонкую структуру гена и проблема кода 43
9. Успехи медицинской генетики 49
   а) Общая генетика человека 49
   б) Хромосомные болезни, ДНК и канцерогенез . . 54
   в) Генетика и механизмы образования антителоподобных молекул 58
   г) Генетические механизмы лучевой болезни . . 61
10. Эволюционная генетика 65
11. Генетика и селекция 69
12. Некоторые итоги и перспективы 74

Литература 75

Глава 2. Развитие генетики человека; основные методы исследования 79

Литература 91

Глава 3. Роль наследственных факторов в определении индивидуальных особенностей по данным исследования близнецов : 94

Литература 118

Глава 4. Теория популяций (мутабильность; строение популяций и изолятов; роль браков между родственниками; радиационно-генетическая опасность) . . 120

1. Мутабильность 120
2. Распространение мутаций среди населения . . . 125

3. Принцип равновесия мутационного процесса и отбора 131
4. Изоляты и родственные браки 132
5. Расщепление в изолятах 142
6. Распространенность и частота вредных наследственных факторов 146
7. Радиационно-генетические повреждения 152
  1. Радиационный мутагенез у человека 152
  2. Уточнение размеров радиационно-генетических повреждений при помощи учета хромосомных аберраций 156
    а) Доминантные летальные мутации, действующие на эмбриональной стадии 157
    б) Рецессивные заболевания и дефекты . . . 158
    в) Доминантно-наследующиеся аномалии и болезни 160
    г) Врожденные уродства в целом 161
    д) Хромосомные болезни 161
    е) Химический мутагенез 163
  Литература 164

Глава 5. **Балансированный наследственный полиморфизм** . 168
1. Аномальные гемоглобины 168
  а) Геногеография аномальных гемоглобинов . . 169
  б) Малярийная гипотеза 172
  в) Геногеография гемоглобинов С—Р и талассемии . 176
  г) Биохимия гемоглобинового иммунитета . . . 183
  д) Взаимодействие паразита с его субстратом . . 187
2. Общая теория мутационного иммунитета . . . 191
3. Балансируемый устойчивостью к малярии наследственный полиморфизм по сцепленному с полом доминантному гену инактивности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов 196
Литература 199

Глава 6. **Наследственный полиморфизм по генам групп крови, генетика групп крови и белков сыворотки** . . 203
1. Генетика и геногеография групп крови . . . 203
2. Группы крови и болезни 218
3. Гипотезы, объясняющие наследственный полиморфизм 222
4. Генетика белков плазмы 226
Литература 229

Глава 7. **Генетика устойчивости к болезням и генетика иммунитета** 232
1. Отбор на устойчивость к болезням у человека . . 232
2. Генетика устойчивости к инфекциям у животных . 233
3. Некоторые механизмы устойчивости 239
4. Генетика устойчивости к болезням у человека . 244
5. Механизмы устойчивости и иммунитета 245
6. Генетика и механизм образования молекулы с антителоподобными свойствами 251
Литература 274

Глава 8. **Хромосомный комплекс и хромосомные болезни человека** 279
1. Хромосомный комплекс человека 279

2. Раскрытие хромосомной этиологии синдромов Клайнфельтера, Шерешевского—Тернера и трисомии-X . . 284
3. Раскрытие хромосомной этиологии болезни Дауна . 296
4. Обнаружение трисомий по другим аутосомам . . 301
5. Открытие транслокационных заболеваний . . . 304
6. Общее значение хромосомных аберраций . . . 310
7. Хромосомный, генный и гормональный механизм определения пола 318
  1. Роль половых хромосом 318
    а) X-хромосомы 318
    б) Y-хромосомы 319
  2) Гинандроморфы. Мозаики по комплексу половых хромосом 321
  3. Интерсексуальность и генное переопределение пола 323
    а) Адреногенитальный синдром 323
    б) Тестикулярная феминизация 324
  4. Основные принципы лечения последствий аномального определения пола 326
  Литература 331

Глава 9. **Механизмы действия генов и наследственные болезни обмена** 337
1. Механизмы действия генов и общая характеристика наследственных патологий человека 337
2. Проблема генокопий и фенокопий 352
3. Наследственные болезни обмена у человека . . 355
  А. Болезни углеводного обмена 356
    1. Сахарный диабет 356
    2. Пентозурия 357
    3. Фруктозурия 357
    4. Гликогенозы 358
    5. Галактоземии 360
    6. Гипербилирубинемия 360
  Б. Болезни аминокислотного обмена 361
    1. Наследственный зоб 361
    2. Фенилкетонурия 365
    3. Тирозиноз 366
    4. Алькаптонурия 367
    5. Альбинизм 367
    6. Первичная гипероксалурия и оксалоз . . . 367
    7. Болезнь кленового сиропа 368
  В. Липидозы 368
    1. Эссенциальные семейные липидозы 368
    2. Инфантильная амавротическая идиотия (болезнь Тэй—Сакса), ювенильная амавротическая идиотия (болезнь Шпильмейера—Фогта), болезнь Нимана—Пика и липохондродистрофия (гаргойлизм) . . 369
    3. Болезнь Гоше 371
  Г. Наследственные болезни стероидного обмена . . 372
    1. Адреногенитальный синдром 372
  Д. Наследственные болезни пуринового и пиримидинового обмена 374
    1. Подагра 374
    2. Ксантинурия 376

3. Выделение оротовой кислоты 376
4. Выделение β-аминоизомасляной кислоты с мочой 377
Е. Наследственные болезни обмена металлов . . . 377
1. Гепато-лентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона—Коновалова) 377
2. Гемохроматоз 378
3. Периодический паралич 378
4. Наследственная эпизодическая адинамия . . 379
5. Псевдогипопаратиреоидия 380
Ж. Болезни порфиринового обмена 380
1. Порфирии 380
З. Наследственные болезни крови и кровотворных органов 381
1. Наследственный сфероцитоз 381
2. Наследственная чувствительность к примахину и склонность к фавизму 382
3. Наследственная метгемоглобинемия . . . 383
4. Гемоглобинопатии и талассемия 384
5. Факторы свертывания крови 387
И. Наследственные болезни, вызываемые дефектами функции почечных канальцев 389
1. Семейная гипофосфатемия с рахитом, не излечиваемым обычными дозами витамина D . . 389 II
2. Синдром Фанкони (остеомаляция, почечная гликозурия, аминоацидурия и гиперфосфатурия) . . 390
3. Почечная глюкозурия 391
4. Ацидоз, вызываемый дефектом почечных канальцев 391
5. Несахарный диабет 391
6. Глицинурия 392
7. Цистинурия 393
8. Болезнь Гартнепа 393
9. Цитруллинурия 394
К. Наследственные болезни, связанные с дефектом ферментов и белков плазмы 394
1. Гипофосфатазия 394
2. Наследственные гипопротеинемии и другие аномалии белков плазмы 395
3. Акаталазия 396
4. Некоторые общие проблемы детерминации наследственных аномалий и их терапии 396
1. Некоторые нерешенные вопросы 396
2. Проблема трансплантации 400
3. Проблема моделирования 406
Литература 409
Глава 10. **Медико-генетическая консультация и важнейшие наследственные болезни человека** 412
1. Основные принципы консультации 413
2. Краткое описание и генетическая характеристика некоторых наследственных болезней 424
3. Некоторые рекомендации при тяжелых наследственных болезнях 440

4. Проблема раскрытия гетерозиготного носительства и наследственного предрасположения 444
5. Проблема «наследственного вырождения» и некоторые виды социал-дарвинизма 449
Литература 454

Глава 11. **Генетические механизмы канцерогенеза** . . . 456
1. Фонд прогенных веществ и темпы размножения клетки 456
2. Соматические мутации, отбор клеток и биохимия канцерогенеза 458
3. Механизм вирусного канцерогенеза и его взаимодействие с соматическим мутированием 465
Литература 472

Глава 12. **Генетические механизмы лучевой болезни** . . 474
1. Значение поражений на ядерном и клеточном уровне 474
2. Генетические механизмы лучевого поражения организма 477
3. Генетические механизмы репарации 482
Литература 483

Эфроимсон Владимир Павлович
ВВЕДЕНИЕ В МЕДИЦИНСКУЮ ГЕНЕТИКУ

Редактор *Ж. А. Медведев*
Корректор *В. М. Кочеткова*
Переплет художника *Л. С. Саксонова*

Сдано в набор 4/V 1963 г. Подписано к печати
30/V 1964 г. Формат бумаги $84\times108^{1}/_{32}=$
$=15{,}38$ печ. л. (условных 25,22 л.), 26,55 уч.-изд.
листа. Тираж 9500 экз. Т-08229. МН-71.
Заказ № 6665. Цена 1 р. 53 к.
Медгиз, Москва, Петроверигский пер., 6/8

Типография изд.-ва «Горьковская правда»,
г. Горький, ул. Фигнер, 32.

Список опечаток к книге В. П. Эфроимсона „Введение в медицинскую генетику“

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
IX	7 снизу	$FeCl_2$	$FeCl_3$
7	8 снизу 4 верт.	Аа Вв	Аа ВВ
7	7 снизу 2 верт.	Аа Вв	АА Вв
7	6 снизу 5 верт.	аа ВВ	аа Вв
7	5 снизу 3 верт.	Ва вв	Аа Вв
15	3 сверху	представителей	представлений
25	13 снизу	ав	аВ
36	14—15	эритроцитах клеток печени	эритроцитах, клетках печени
44	16 сверху	и	из
62	12 сверху	сред	среди
123	7 сверху	эпиройя	эпилойя
133	11 сверху	11,21%	11—21%
142	12 сверху	$1\times10_{-4}$	1×10^{-4}
154	1 снизу	$2{,}5\times10^7$	$2{,}5\times10^{-7}$
158	21 сверху	за	из
185	7 сверху	С	с
204	7 снизу	антигеном А	антигеном В
204	2 снизу	антигеном β	антигеном В
212	22 сверху	C^{51}	Cr^{51}
228	8 снизу	0,33—0,37%, у эскимосов составляет 0,77%	0,33—0,37, у эскимосов составляет 0,77
260	15 сверху	эмоции	элюции
263	9 сверху	-глобулину	γ-глобулину
270	2 снизу	ДНК	РНК
285	Рис. 34		В нижнем ряду хромосом справа должно находиться изображение Y-хромосомы
			v
310	6 снизу	46 и 49	46 и 69
340	16 снизу	tuphimurium	typhimurium
363	Рис. 54		Линия обмена идет от тиреоглобулина к йодиду щитовидной железы
395	17 снизу	Гамма-глобулинемия	Агаммаглобулинемия
429	2 снизу	переброзидов	цереброзидов
436	20 снизу	XXV	XXY
441	11 сверху	Гиппель, Линдау	Гиппель-Линдау
446	2 и 4 снизу	C^{64}	Cu^{64}

1р. 53к.

МЕДИЦИНА—1964

В. П. Эфроимсон ВВЕДЕНИЕ В МЕДИЦИНСКУЮ ГЕНЕТИКУ